

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE PSICOLOGIA



**SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA E PERFIL MNÉSICO EM PACIENTES
COM DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO**

Filipa Delgado Neiva Correia Ribeiro

MESTRADO INTEGRADO EM PSICOLOGIA

**(Secção de Psicologia Clínica e da Saúde/ Núcleo de Psicoterapia Cognitiva-
Comportamental e Integrativa)**

2014

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE PSICOLOGIA



**SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA E PERFIL MNÉSICO EM PACIENTES COM
DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO**

Filipa Delgado Neiva Correia Ribeiro

Dissertação orientada pela Professora Doutora Maria João Afonso

MESTRADO INTEGRADO EM PSICOLOGIA

**(Secção de Psicologia Clínica e da Saúde/ Núcleo de Psicoterapia Cognitiva-
Comportamental e Integrativa)**

2014

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria João Afonso, orientadora desta dissertação, agradeço o empenho, a dedicação e a disponibilidade demonstrados durante este trabalho. A sua postura séria e exigente foi muito enriquecedora neste percurso académico.

Ao Professor Doutor Alexandre de Mendonça, investigador principal no Grupo de Demências do Instituto de Medicina Molecular e à Professora Manuela Guerreiro, investigadora do mesmo grupo, agradeço a confiança com que me permitiram o acesso às bases de dados do grupo.

À Professora Doutora Dina Silva, agradeço a ajuda no acesso à base clínica fruto do seu trabalho e empenho nos últimos anos.

À Dra Sandra Cardoso, agradeço a ajuda preciosa na localização dos processos clínicos e a companhia nas horas de busca.

Resumo

O presente estudo pretendeu caracterizar as queixas de depressão no Defeito Cognitivo Ligeiro e avaliar o impacto que a sintomatologia depressiva pode ter no perfil mnésico e na progressão destes quadros. Trata-se de um estudo quantitativo, retrospectivo, que pretendeu avaliar a relação entre o número de queixas depressivas e os resultados de memória episódica, através de dados recolhidos previamente no seguimento de um *cohort* de casos de suspeita de deterioração cognitiva. Considerando este objectivo principal, foram comparados os resultados no teste de memória CVLT em dois grupos de DCL, com e sem depressão. Os resultados obtidos mostram que o perfil mnésico dos dois grupos de DCL não é distinto e que a presença de depressão não acelera a progressão para demência. São discutidas as implicações destes resultados na avaliação neuropsicológica destes pacientes, nomeadamente, na valorização das queixas depressivas na interpretação do perfil mnésico.

Neste trabalho, pretendeu-se ainda conhecer as propriedades metrológicas da Escala de Depressão Geriátrica, GDS, na sua forma reduzida de 15 itens, e do Teste de Aprendizagem Verbal de Califórnia. Para o efeito foram usadas abordagens da Teoria Clássica e da Teoria da Resposta ao Item. Os resultados mostram que a escala GDS é constituída por uma maioria de itens de dificuldade média e baixa, mas a dificuldade média dos itens é superior à competência média dos sujeitos. A utilização de um ponto de corte 5/6 confere bons valores de sensibilidade e especificidade na detecção de sintomatologia depressiva clinicamente relevante. Estas características permitem confirmar a GDS de 15 itens como um bom instrumento de triagem de sintomatologia depressiva na população mais velha. Os resultados da análise metrológica do CVLT mostram que as medidas obtidas com este instrumento traduzem de forma adequada a competência num único traço latente.

Palavras- chave: Defeito Cognitivo Ligeiro; Demência; Depressão; Escala de Depressão Geriátrica; Teste de Aprendizagem Verbal de Califórnia.

Abstract

The main purpose of this study was to investigate the impact of depressive complaints on the memory profile and progression to dementia in Mild Cognitive Impairment. The present study is a retrospective analysis, on previous collected data of MCI patients assessment, of the relation between depressive complaints and episodic memory. MCI patients were characterized as depressed or non depressed according to the Geriatric Depression Scale score. Results on the California Verbal Learning Test were not significantly different between the MCI depressed and non depressed groups. There were also no significant differences in conversion rates to dementia between the two groups. The relevance of these results to the neuropsychological assessment of MCI patients with depressive complaints are discussed.

A second purpose of this study was to determine the psychometric characteristics of both the Geriatric Depression Scale (short version) and the California Verbal Learning Test with the Classic Test Theory and Item Response Theory approaches. Results demonstrate that GDS is a reliable screening instrument for geriatric depression. The use of a cutoff score of 5/6 produced high sensitivity and specificity rates. The CVLT measures are adequate estimates of subject competence in a single latent trait.

Keywords: Mild Cognitive Impairment; Dementia; Depression; Geriatric Depression Scale; California Verbal Learning Test.

Índice Geral

Resumo	i
Abstract	ii
Índice de Quadros	v
Índice de Figuras	vii
Introdução	1
I Enquadramento teórico	6
1. Alterações cognitivas no envelhecimento.	6
1.1. Do normal ao patológico	6
1.2. Defeito Cognitivo Ligeiro. Evolução do conceito.	7
1.3. Defeito Cognitivo Ligeiro e Doença de Alzheimer	9
2. Perturbações Depressivas	11
2.1. Questões de diagnóstico	11
2.2. Aspectos epidemiológicos	13
2.3. Factores associados à depressão	13
2.4. Impacto da depressão nas capacidades cognitivas	17
2.5. A depressão na idade avançada	17
3. Depressão no Defeito Cognitivo Ligeiro	22
3.1. Presença de sintomas depressivos	22
3.2. Impacto da sintomatologia depressiva no perfil cognitivo	23
3.3. Impacto da sintomatologia depressiva na progressão para demência	24
II Objectivos e Hipóteses	26
1. Objectivos	26
2. Hipóteses	27
III Metodologia	28
1. Participantes	28
2. Instrumentos e medidas	32
3. Procedimentos	36
4. Técnicas de análise de dados	36
IV Resultados	39
1. Estudo metrológico da GDS	39

2. Estudo Metrológico do CVLT	47
3. Estudo clínico	56
V Discussão e Conclusões	64
Referências Bibliográficas	75
Anexo 1 Critérios de Diagnóstico	98
Anexo 2 GDS	104
Anexo 3 CVLT	108

Índice de Quadros

Quadro 1. <i>GDS. Poder discriminativo e contributo para a consistência interna de cada item (N=889)</i>	39
Quadro 2. <i>GDS. Comparação das respostas cotadas com 1 em cada subgrupo da Amostra 2: DCL(N=188), grupo controlo (N=667) e DM (N=34)</i>	40
Quadro 3. <i>GDS. Curva ROC: Resultados de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte (N=889)</i>	41
Quadro 4. <i>GDS. Análise de Rasch: análise da variância explicada e do primeiro contraste (N=889)</i>	43
Quadro 5. <i>GDS. Análise de Rasch: Índices de ajustamento ao modelo (N=889)</i>	44
Quadro 6. <i>GDS. Análise de Rasch: Estatísticas descritivas das pontuações na escala logit. (N=889)</i>	45
Quadro 7. <i>GDS. Análise de Rasch: Ordenação dos itens por pontuação de dificuldade na escala logit (N=889)</i>	45
Quadro 8. <i>CVLT. Consistência interna e valores médios, mínimos e máximos de correlação inter-itens para cada ensaio (N=230)</i>	47
Quadro 9. <i>CVLT. Poder discriminativo (correlação item-total) e contributo para a consistência interna (α Cronbach sem o item) de cada item em cada ensaio da Lista A (N=230)</i>	48
Quadro 10. <i>CVLT. Poder discriminativo (correlação item-total) e contributo para a consistência interna (α Cronbach sem o item) de cada item da Lista B (N=230)</i>	49
Quadro 11. <i>CVLT. Dificuldade dos itens da Lista A. Evocações correctas de cada item (%) em cada ensaio (N=230)</i>	50
Quadro 12. <i>CVLT. Valor médio da soma das evocações de cada palavra ao longo das cinco evocações da Lista A ($\Sigma A1A5$) para a Amostra 3 (N=230) e para cada subgrupo, DCL (N=83), DM (N=34) e grupo controlo (N=113)</i>	51
Quadro 13. <i>CVLT. Análise de Rasch: análise da variância explicada e do primeiro contraste (N=230)</i>	52
Quadro 14. <i>CVLT. Análise de Rasch: Índices de ajustamento ao modelo para cada ensaio (N=230)</i>	53

Quadro 15. <i>CVLT. Análise de Rasch: Estatísticas descritivas das pontuações na escala logit, para cada ensaio da Lista A e B (N=230)</i>	54
Quadro 16. <i>GDS e CVLT. Estatísticas descritivas na amostra de DCL (N=205)</i>	56
Quadro 17. <i>Comparação dos dados demográficos, sintomas depressivos e memória lógica nos DCL sem depressão (N=142) e com depressão (N=63)</i>	58
Quadro 18. <i>CVLT. Comparação dos índices no DCL com (GDS ≥ 6; N=63) e sem depressão (GDS < 6; N=142)</i>	59
Quadro 19. <i>Comparação dos valores de idade, escolaridade e GDS entre DCL (N=35), DM (N=34) e grupo controlo (N=56)</i>	61
Quadro 20. <i>CVLT. Comparação dos índices entre DCL (N=35), DM (N=34) e grupo controlo (N=56)</i>	62

Índice de Figuras

Figura 1. Curvas de aquisição de palavras ao longo das 5 evocações (A1-A5). Para cada evocação estão representadas as médias e os desvios padrão.....60

Figura 2. Curvas de sobrevivência do grupo de DCL com sintomatologia depressiva ($GDS \geq 6$) e sem sintomatologia depressiva ($GDS < 6$).....60

Introdução

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) é uma designação usada para caracterizar situações de declínio cognitivo superior ao esperado para a idade, mas de gravidade e impacto insuficiente para um diagnóstico de demência (Petersen et al., 1999). Na maioria das situações de DCL a principal capacidade cognitiva afectada é a memória e estes casos têm um risco elevado de vir a sofrer de doença de Alzheimer (DA). No DCL, a acompanhar as queixas de alterações cognitivas, encontram-se frequentemente sintomas de depressão. As referências ao impacto deletério que a depressão pode ter na memória são comuns na bibliografia. Na avaliação do perfil mnésico de casos de suspeita de DCL com sintomatologia depressiva é, como tal, importante para o clínico poder distinguir o impacto da depressão do impacto da patologia degenerativa.

Para além do impacto negativo que a depressão tem no bem estar e na qualidade de vida das pessoas, a sua presença no DCL é vista como um possível factor de risco acrescido para demência o que a deve tornar um alvo de especial atenção nestas situações.

As queixas de dificuldades de memória são queixas cognitivas comuns na população e a sua frequência aumenta durante o envelhecimento. Os estudos transversais e longitudinais sobre alterações cognitivas durante o envelhecimento mostram que várias funções cognitivas se modificam com a idade. A atenção, a velocidade de processamento e a memória são as áreas mais frequentemente alteradas (Bäckman et al., 2004; Cavanaugh, 1993) contribuindo para a dificuldade de aquisição de informação nova. A memória episódica (Tulving, 1985) que nos permite formar memórias de acontecimentos, é a que mais sofre com a idade (Craik, Anderson, Kerr e Li, 1995) tornando-se as dificuldades mais evidentes a partir dos 60 anos (Rönnlund, Nyberg, Bäckman, e Nilsson, 2005). Estas alterações na memória episódica que ocorrem no envelhecimento normal, são mais marcadas na aquisição e recuperação espontânea da informação e o uso de estratégias que facilitem a codificação e a recuperação melhoram a prestação mnésica nestas idades (Bäckman et al., 2004; Bäckman, e Wahlin, 1995; Bunce, 2003).

Em alguns casos, essas queixas de memória agravam-se, preocupando o próprio e/ou os seus familiares levando-os a procurar ajuda médica. O médico procurará avaliar a gravidade das queixas e o seu impacto funcional e procurará conhecer a extensão dessas dificuldades cognitivas e as suas possíveis causas clínicas. Uma proporção significativa desta população tem de facto perdas de memória objectivas determinadas por avaliação clínica e exame neuropsicológico, perdas essas superiores às que são esperadas para o envelhecimento normal. Se não existe nenhuma alteração

clínica que justifique o quadro, o médico poderá suspeitar de uma doença neurodegenerativa como a Doença de Alzheimer (DA), que é a causa mais frequente de demência nestas idades.

Para um diagnóstico de demência, segundo o DSM-IV-TR (APA, 2000), é necessário que exista um defeito de memória e aprendizagem de nova informação e pelo menos mais uma área cognitiva afectada (linguagem, programação de movimentos, reconhecimento ou funcionamento executivo), que estas alterações causem impacto significativo no funcionamento social e ocupacional e que correspondam a um declínio significativo em relação ao nível anterior do sujeito. Na edição mais recente do manual da Associação Americana de Psiquiatria (APA), o DSM V, as situações de demência são classificadas como *Major Neurocognitive Disorder* ou Perturbação Neurocognitiva major, e a principal diferença nos critérios de diagnóstico, em relação ao DSM anterior, é na caracterização dos défices cognitivos (APA, 2013). No DSM V, desaparece a obrigatoriedade do defeito de memória como marca distintiva da demência, considerando-se relevante para o diagnóstico o declínio significativo em um ou mais dos vários domínios cognitivos, devendo este declínio ser documentado por avaliação neuropsicológica. Num número significativo destes casos de adultos com queixas cognitivas, os resultados obtidos na avaliação clínica e neuropsicológica revelam situações de alterações cognitivas, de causa desconhecida, mas sem representação ou gravidade suficiente para se justificar um diagnóstico de demência. Para estas situações surgiu a designação de Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) (Petersen et al., 1999) que caracteriza sujeitos com: queixas de memória preferencialmente corroboradas por um acompanhante; defeito em testes de memória; função cognitiva globalmente mantida; actividades de vida diária mantidas e ausência de Demência. Esta entidade assim definida apresenta uma taxa anual de conversão para demência (10% a 15%) muito superior ao da população sem DCL (1% a 2%) e um dos preditores dessa conversão é a gravidade do defeito de memória (Petersen, 2000).

Com o alargamento dos estudos sobre estas fases de transição entre a normalidade e a demência, os quadros de DCL foram sendo melhor caracterizados e foram definidos subtipos de DCL consoante o seu perfil neuropsicológico. Os casos classificados com DCL amnésico (com alterações mais marcadas na memória episódica) e os DCL de múltiplos domínios (com alterações na memória e noutras capacidades cognitivas) são os que apresentam um valor mais alto de progressão para doença de Alzheimer, entre 10-15%, em estudos na população clínica (Petersen et al., 1999; Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent, and Foster, 2001; Wahlund, et al., 2003; Portet et al., 2006). Os mais recentes critérios de DCL (Winblad et al., 2004) sugerem que a memória episódica seja avaliada por testes neuropsicológicos que avaliem a aquisição e a retenção de nova

informação através de provas de evocação imediata e evocação após intervalo de tempo. Dos possíveis testes, sugerem a escolha dos que utilizam listas de palavras, como o Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964; Schmidt, 1996) e o California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan e Ober, 1987) e histórias, como a prova de Memória Lógica da Escala de Memória de Wechsler (WMS-III, Wechsler, 1997). Estas provas são sugeridas para a avaliação da memória pois os seus resultados revelaram-se bons preditores de evolução para DA.

A relação entre demência e depressão em adultos mais velhos é há muito conhecida e está sobretudo relacionada com a depressão de início tardio (Devanand et al., 1996; Yaffe et al., 1999). Define-se a depressão, no idoso, como a existência de um síndrome depressivo com características estabelecidas nos manuais de diagnóstico DSM IV (APA, 2000) e ICD 10 (WHO, 1992) em sujeitos com mais de 65 anos (Alexopoulos, 2005). Se a depressão surge pela primeira vez nestas idades diz-se de início tardio. A prevalência de estados subsindromáticos de depressão está significativamente aumentada na idade avançada (Berardi et al., 2002; (Kessler et al., 1997). Estas situações apesar de subsindromáticas, causam sofrimento, têm impacto funcional (Fils et al., 2010) e podem evoluir para quadros mais graves (Fils et al., 2010; Kessler et al., 2003; Rapaport et al., 2002) pelo que devem ser valorizadas clinicamente.

A apresentação clínica da depressão parece mudar com a idade. As mudanças na apresentação da sintomatologia depressiva com a idade, implicam cuidados especiais na selecção dos instrumentos utilizados para diagnóstico, nomeadamente nos inventários e escalas baseadas em queixas e sintomas.

A Escala de Depressão Geriátrica (GDS), desenvolvida como um instrumento de triagem para detecção de depressão (Yesavage et al., 1983), foi concebida como uma escala de autoaplicação para a população geriátrica. A escala não tem itens que se refiram a sintomas somáticos nem a alterações do sono por estes serem frequentes na população mais velha, independentemente da presença ou ausência de depressão. Por outro lado, a escala tem itens que se referem a alterações cognitivas como as alterações de memória que acompanham frequentemente as depressões nesta população. A relação entre deterioração cognitiva e depressão na população mais velha tem sido muito estudada, mas não é ainda consensual. Para alguns autores as duas situações coexistem no tempo, sendo a depressão tardia vista como uma reacção às perdas da idade avançada (Vinkers, Gussekloo, Stek, Westendorp e der Mast, 2004). O surgimento de um estado depressivo, como reacção psicológica às perdas, pode aumentar os défices cognitivos que possam previamente existir e actuar como um factor precipitante do diagnóstico de demência. Para outros autores, a

depressão tardia é uma fase prodrómica das demências, sobretudo da DA, e a patologia cerebral neurodegenerativa é a causa comum às duas situações (Li et al., 2011; Zubenko et al., 2003).

Também no DCL as queixas depressivas são o sintoma psiquiátrico mais comum (Lyketsos et al., 2002) sendo estas queixas mais frequentes que em sujeitos da mesma idade sem DCL (Shahnawaz et al., 2013). Em vários estudos, a prevalência de sintomatologia depressiva no DCL atingiu valores elevados (50%), mas os casos com diagnóstico de Depressão maior (DM) são uma parcela reduzida.

Torna-se então importante entender se a presença de sintomatologia depressiva no DCL agrava as alterações cognitivas, necessariamente presentes num diagnóstico de DCL, se esse agravamento altera o perfil neuropsicológico ou/e se influencia a evolução destes pacientes. As comparações do perfil neuropsicológico de DCL com e sem queixas de depressão em estudos disponíveis na bibliografia, obtiveram resultados contraditórios. Alguns estudos mostraram diferenças, sobretudo em medidas das funções executivas, na fase inicial de codificação e aprendizagem da memória verbal (Hudon, Belleville, e Gauthier, 2008) e na velocidade de processamento (Steenland et al., 2012). Em outros estudos, não foram encontradas diferenças no perfil dos DCL com e sem queixas de depressão (Lee et al., 2012). Quanto ao papel da sintomatologia depressiva como factor de risco ou factor prodrómico de DA em pacientes com DCL, também não existe ainda consenso, mas na maioria dos estudos a presença de sintomatologia depressiva aumentou o risco de progressão para demência (Lee et al., 2012; Modrego e Ferrández, 2004).

O presente trabalho insere-se nesta área temática da caracterização das fases precoces de deterioração cognitiva e demência caracterizadas pela designação de DCL. Pretendeu-se caracterizar as queixas de depressão, tão frequentes neste grupo, e avaliar o impacto que a sintomatologia depressiva pode ter no perfil cognitivo, em particular na memória, e na progressão destes quadros. Trata-se de um estudo quantitativo, retrospectivo, que pretendeu avaliar a relação entre o número de queixas depressivas e os resultados de memória episódica, através de dados recolhidos previamente no seguimento de um *cohort* de casos de suspeita de deterioração cognitiva. Considerando este objectivo principal, foram comparados os resultados no teste de memória CVLT em dois grupos de DCL, com e sem queixas de sintomas depressivos. A variável independente aqui evocada será, assim, a presença/ausência de sintomatologia depressiva. Espera-se que a presença de sintomatologia depressiva torne a aprendizagem mais lenta e menos eficiente com consequências observáveis ao nível das tarefas de memorização.

Para conhecer o impacto da sintomatologia depressiva na evolução dos pacientes com DCL, foram analisados os dados longitudinais de conversão para demência neste grupo. Para isso, os dois grupos, com e sem sintomatologia depressiva, foram comparados quanto à taxa de conversão para demência.

Uma vez que as medidas das variáveis dependentes neste estudo foram obtidas com instrumentos de avaliação de utilização comum, considerou-se oportuno explorar as propriedades metrológicas destes instrumentos em amostras portuguesas. Para os estudos metrológicos do instrumento de avaliação das queixas de sintomatologia depressiva, a Escala de Depressão Geriátrica (GDS) na sua forma reduzida, e do instrumento de avaliação de aprendizagem e memória verbal, o Teste de Aprendizagem Verbal de California (CVLT), foram utilizadas bases de dados já existentes com resultados em amostras de controlo e bases de dados de amostras clínicas de DCL e de Depressão major.

O presente trabalho está estruturado em quatro partes ao longo de cinco capítulos. A primeira parte é o Enquadramento Teórico, que corresponde ao primeiro capítulo e onde se faz uma revisão da bibliografia sobre os seguintes temas: Alterações Cognitivas no Envelhecimento; Perturbações Depressivas; e Depressão no DCL.

A segunda parte deste trabalho engloba os Capítulos 2, Objectivos e Hipóteses e 3, Metodologia, nos quais se apresentam respectivamente, os objectivos e as hipóteses experimentais e as amostras, instrumentos, procedimentos e técnicas de tratamento de dados utilizadas no trabalho.

A terceira parte corresponde ao Capítulo 4, onde se apresentam os resultados dos estudos metrológicos e dos testes das hipóteses experimentais apresentadas no Capítulo 2.

A quarta parte corresponde ao Capítulo 5, Discussão de Resultados e Conclusões, onde se discute o significado dos resultados obtidos, no contexto do enquadramento teórico e dos objectivos do estudo, e se consideram as suas implicações para a prática clínica. Neste último capítulo são ainda salientadas as principais limitações do presente trabalho e sugeridas formas de lidar com essas limitações e com as questões surgidas na discussão.

I Enquadramento teórico

1. Alterações cognitivas no envelhecimento.

1.1. Do normal ao patológico

Com o avançar da idade surgem frequentemente alterações cognitivas cuja intensidade e impacto variam de pessoa para pessoa. Essa variabilidade faz com que seja difícil prever um perfil único de envelhecimento cognitivo. Na maioria dos casos, as alterações da memória são a razão das primeiras queixas espontâneas relacionadas com o envelhecimento cognitivo e essas queixas podem ser de gravidade suficiente para que se procure ajuda médica. A avaliação clínica procurará distinguir os casos em que as queixas resultam de modificações associadas a um envelhecimento normal, dos casos em que existem alterações sugestivas de presença de patologia do sistema nervoso. Uma componente importante para o diagnóstico diferencial é a avaliação neuropsicológica, que permite traçar o perfil cognitivo do sujeito, detectando as funções cognitivas mantidas e as alteradas, caracterizando essas alterações e documentando o seu impacto funcional.

Em adultos mais velhos (mais de 60 anos) as doenças neurodegenerativas são a principal causa de défice cognitivo e demência. Destas doenças neurodegenerativas, a doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência nestas faixas etárias e afecta milhões de indivíduos. Estima-se que em Portugal existam 90 mil pessoas com DA, cerca de 1% da população portuguesa (Alzheimer Portugal, 2009).

Para um diagnóstico de demência, segundo o DSM-IV-TR (APA, 2000), é necessário que exista um defeito de memória e aprendizagem de nova informação aliado a pelo menos mais uma área cognitiva afectada (linguagem, programação de movimentos, reconhecimento ou funcionamento executivo), que estas alterações causem impacto significativo no funcionamento social e ocupacional e que correspondam a um declínio significativo em relação ao nível anterior do sujeito. A edição mais recente do DSM, o DSM V (APA, 2013), cria uma nova categoria, a das *Neurocognitive Disorders (NCD)* - Perturbações Neurocognitivas, que substitui a categoria Demência, Delirium, Perturbações Mnésicas e Outras Perturbações Cognitivas, do DSM-IV. Nesta categoria distinguem-se o *Delirium*, as *Major Neurocognitive Disorders*- Perturbações Neurocognitivas major (PNM) e as *Mild Neurocognitive Disorders*- Perturbações Neurocognitivas Ligeiras (PNL), especificadas por subtipos etiológicos. A distinção entre PNM e as PNL é feita através da gravidade do declínio cognitivo (que deve ser modesto ou ligeiro no caso das PNL) e com a interferência, ou não, nas actividades de vida diária e na independência (que nas PNL não

existe). Para um diagnóstico de Perturbação Neurocognitiva major é necessário que exista um significativo declínio em uma ou mais áreas cognitivas, que preocupe o próprio, alguém próximo ou o clínico, e que cause alteração no desempenho cognitivo preferencialmente documentada por uma avaliação neuropsicológica. Tal como na versão anterior, o défice cognitivo deve interferir na funcionalidade, comprometendo a independência nas actividades de vida diária. No DSM V, desaparece a obrigatoriedade do defeito de memória como marca distintiva da demência, considerando-se relevante para o diagnóstico o declínio significativo em ou mais dos vários domínios cognitivos. A Doença de Alzheimer é apresentada como uma Perturbação Neurocognitiva major específica. No diagnóstico de Perturbação Neurocognitiva major devida a Doença de Alzheimer, o declínio cognitivo caracteriza-se por ter uma instalação insidiosa e um curso progressivo e contínuo na aprendizagem e memória e em, pelo menos, mais uma outra área cognitiva. Devem excluir-se outras doenças neurodegenerativas, bem como outras causas conhecidas de alterações cognitivas e demência (Anexo1) . Dos critérios de doença de Alzheimer existentes, os do *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) publicados em 1984 (McKhann et al., 1984), são os mais usados (Anexo 1). Estes critérios definem o diagnóstico de Doença de Alzheimer provável estabelecendo que só com evidência histopatológica adquirida através de autópsia ou biópsia o diagnóstico é definitivo (McKhann et al., 1984).

1.2. Defeito Cognitivo Ligeiro. Evolução do conceito.

Num número significativo destes casos de adultos com queixas cognitivas, os resultados obtidos na avaliação clínica e neuropsicológica revelam situações de alterações cognitivas, de causa desconhecida, mas sem representação ou gravidade suficiente para se justificar um diagnóstico de demência. Sinais e sintomas de presença de defeito cognitivo sem demência são frequentemente referidos na literatura, em associação com situações médicas, neurológicas e de abuso de substâncias.

O conceito de “Defeito Cognitivo Ligeiro” (DCL, Mild Cognitive Impairment) foi originalmente utilizado pelo grupo de Reisberg para caracterizar o estágio 3 da “Escala de Deterioração Global” (GDS, Global Deterioration Scale), correspondendo a um defeito cognitivo muito ligeiro com um reflexo também ligeiro na funcionalidade (Reisberg, Ferris, Leon e Crook 1982; Flicker, Ferris e Reisberg, 1991). Mas a aceção de DCL mais divulgada actualmente teve a sua origem nos critérios propostos pela clínica Mayo em 1999 (Petersen et al., 1999). Os critérios

surgiram da observação de um grupo de participantes de um estudo longitudinal, na comunidade, sobre envelhecimento e demência. Os autores detectaram um grupo de participantes que não tinha um desempenho considerado normal mas que não cumpria critérios de demência, tendo então introduzido o conceito de DCL para descrever este grupo (Petersen, 2014). Os critérios de diagnóstico desta entidade foram sofrendo algumas alterações mas, de forma geral, segundo Petersen e colaboradores, o diagnóstico seria feito nos casos em que existem queixas de memória (preferencialmente corroboradas por um acompanhante) e existem alterações cognitivas em testes neuropsicológicos de memória, mas não está comprometido o funcionamento global nem há modificações relevantes na funcionalidade que comprometam as actividades de vida diária (Petersen, et al., 1999). Vários estudos mostraram que o grupo de DCL assim definido, apresenta taxas de progressão para Doença de Alzheimer entre 10 a 15% por ano (Petersen, 2000; Ritchie, Artero e Touchon, 2001). Estes valores são muito superiores às taxas de 1 a 2% encontradas para uma população normal da mesma idade (Petersen, 2000).

Com o alargamento dos estudos sobre estas fases de transição, os quadros de DCL foram sendo melhor caracterizados. A avaliação neuropsicológica mostrou que em muitos casos, embora o défice de memória fosse marcado, existiam também défices em outras áreas cognitivas (Ribeiro, Mendonça e Guerreiro, 2006). Estes resultados levaram a que os autores fossem mudando os critérios de forma a permitir caracterizar todas estas situações de declínio cognitivo relacionado com a idade, sem etiologia conhecida, mas cujo curso de instalação insidiosa e deterioração progressiva sugere terem por base doenças neurodegenerativas. Surgiram, assim, diferentes entidades e diferentes subtipos de DCL (DCL amnésico e DCL não amnésico, e dentro de um destes subtipos, ainda a subdivisão em domínio único ou domínios múltiplos) (Petersen, 2001; 2004; Ritchie et al., 2001). Os esforços para um consenso, quer do International Working Group on Mild Cognitive Impairment em 2003 (Winblad et al., 2004), quer do MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (Portet et al., 2006) deram origem a algumas modificações nos critérios tendo como objectivo uma melhor identificação de pacientes em risco efectivo de progressão para demência e do seu prognóstico. Nos novos critérios de DCL propostos por este grupo de trabalho, é referido que o diagnóstico não se deve basear só no desempenho amnésico em prova e sim na impressão clínica. É também sugerido que seja dada relevância às queixas cognitivas e admite-se que o defeito cognitivo possa ter algum impacto nas actividades de vida diária mais exigentes.

1.3. Defeito Cognitivo Ligeiro e Doença de Alzheimer

Os casos classificados com DCL amnésico e os DCL de múltiplos domínios são os que apresentam um valor mais alto de progressão para doença de Alzheimer, entre 10-15%, em estudos na população clínica (Petersen et al., 1999; Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent, and Foster, 2001; Wahlund, et al., 2003; Portet et al., 2006). Embora exista um risco aumentado de progressão para demência, nem todos os casos progridem e, quando progridem, nem todos progridem para doença de Alzheimer. Muitos casos mantêm-se estáveis durante muitos anos e alguns casos quando reavaliados são considerados saudáveis (Wahlund et al., 2003; Petersen et al., 2014) o que leva alguns autores a considerar que a entidade DCL deve ser vista, não como uma doença, mas como uma descrição clínica de uma situação com risco aumentado de progressão para demência (Gauthier e Touchon, 2005; Gauthier et al., 2006). A necessidade de diminuir a heterogeneidade e instabilidade do diagnóstico de DCL orientou grande parte da investigação nesta área nos últimos anos. O interesse é claro: se uma percentagem dos casos diagnosticados com DCL vai progredir e os pacientes vão ser diagnosticados mais tarde com doença de Alzheimer, a detecção precoce e o acompanhamento destes casos permitirá conhecer melhor as alterações iniciais desta doença e as suas possíveis causas. Por outro lado, os casos diagnosticados precocemente serão bons candidatos a participar em ensaios clínicos de intervenções terapêuticas na doença de Alzheimer. Assim, nos últimos anos, a literatura desta área científica tem traduzido o interesse na descoberta de marcadores de doença de Alzheimer que ajudem a melhorar o diagnóstico e o prognóstico do estágio de DCL. Esses marcadores podem ser biológicos ou cognitivos. Os marcadores biológicos a que tem sido dada maior relevância são os relacionados com a patologia amiloide, os relacionados com a perda de função neuronal e atrofia por morte celular, e as mutações genéticas. Como marcador cognitivo, o défice na memória episódica é considerado o mais relevante das fases iniciais de doença de Alzheimer e a sua presença é um requisito para o diagnóstico, sendo por isso um bom candidato a marcador dos casos de DCL com maior risco de progressão para DA (Arnáiz e Almkvist, 2003, Small et al., 1997).

A revisão mais recente dos critérios de DCL devidos a DA, para investigação, sugere que se utilizem biomarcadores do líquido céfalo-raquidiano, relacionados com a patologia amiloide e marcadores de atrofia ou hipometabolismo em áreas definidas como alvos (Albert et al., 2011). Quanto aos marcadores cognitivos, os referidos critérios sugerem que a memória episódica seja avaliada por testes neuropsicológicos que avaliem a aquisição e retenção de nova informação, através de provas de evocação imediata e evocação após intervalo de tempo. Dos possíveis testes,

sugerem a escolha dos que utilizam listas de palavras, como o Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964; Schmidt, 1996) e o California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan e Ober, 1987) e histórias como a prova de Memória Lógica da Escala de Memória de Wechsler (Wechsler, 1997), por os resultados obtidos se terem revelado bons preditores de evolução para DA. O CVLT apresentou valores de sensibilidade e especificidade acima dos 90% para a distinção de DCL de sujeitos saudáveis (Rabin et al., 2009). De salientar ainda que vários autores referem que a avaliação neuropsicológica deve contemplar outras áreas cognitivas frequentemente afectadas no DCL como as funções executivas, a atenção, a linguagem e as capacidades visuo-espaciais (Albert et al., 2011, Petersen, 2014).

Para além dos marcadores biológicos estruturais, funcionais e bioquímicos, e dos cognitivos, um outro marcador clínico, os sintomas neuropsiquiátricos, tem sido alvo de investigação. Dos sintomas neuropsiquiátricos, a depressão é o que tem merecido mais atenção, por surgir associada em diversos estudos a um aumento do risco de demência, quer em estudos clínicos, quer em estudos populacionais (Butters et al., 2008; Devanand et al., 1996; Saczynsky et al., 2010; Wilson, Mendes de Leon, Bennett, Bienias e Evans, 2004).

O DSM-V (APA, 2013) inclui um diagnóstico de *Mild Neurocognitive Disorder*-Perturbação Neurocognitiva Ligeira (PNL), com critérios semelhantes aos do diagnóstico de DCL (Portet et al., 2006) (Anexo 1). Como esta edição do DSM avança ainda com a possibilidade de se especificar a etiologia/natureza da PNL, é possível diagnosticar uma PNL devido a doença de Alzheimer a partir de critérios muito semelhantes aos referidos por Albert e colaboradores para o diagnóstico de DCL devido a doença de Alzheimer (APA, 2005). O DSM V dá, desta forma, um carácter indiscutivelmente clínico à entidade PNL de etiologia DA, equivalente a uma designação tipo DA em fase inicial ou prodrómica. Em Portugal, os estudos efectuados em DCL estão em consonância com os estudos internacionais, quanto às características neuropsicológicas e às taxas de progressão desta entidade (Ribeiro, 2007; Nunes et al., 2010). Quanto à escolha dos melhores instrumentos para a operacionalização do critério de défice de memória, Silva e colaboradores (2012) compararam o valor preditivo de três testes de memória para a conversão do DCL para demência. Os resultados dos três testes, Memória Lógica (Wechsler, 1997), Pares de Palavras (Wechsler, 1997) e Teste de Aprendizagem Verbal de California- CVLT (Delis et al., 1987) foram considerados bom preditores de conversão para demência. No entanto, os resultados no CVLT são os que possuem maior valor preditivo (Silva et al., 2012) tornando a prova numa escolha importante para a avaliação da memória nestes pacientes.

Em Portugal, não existem, até à data, estudos epidemiológicos sobre prevalência de Demência e defeito cognitivo nos adultos, em todo o país. Os dados mais recentes, de um estudo efectuado no norte do país, na população rural e urbana com idades compreendidas entre os 55 e os 79 anos, apontam para uma prevalência de 2,7% de Demência (de causa vascular e doença de Alzheimer provável) e 12,3% de casos de Defeito Cognitivo sem Demência, dos quais 4,3% poderão ser classificados como DCL, pois não tinham nenhuma outra condição que justificasse o defeito cognitivo (Nunes et al., 2010). Neste estudo português, os autores atribuem os valores de prevalência de defeito cognitivo, mais altos que o esperado, a factores de risco vascular e a factores sócio culturais, como a baixa escolaridade. Dos resultados deste estudo populacional ressalta também a proporção significativa de participantes com defeito cognitivo que os investigadores atribuíram à presença de depressão, 18,4% (Nunes et al., 2010). Noutros países, como em França (Ritchie, Artero e Touchon, 2001) em Itália (Solfrizzi et al., 2004) e na Alemanha (Busse et al., 2003), os números de prevalência de DCL utilizando os critérios da Clínica Mayo (Petersen et al., 1999) em amostras clínicas estão próximos dos 3%.

Os critérios de DCL usados no estudo experimental do presente trabalho e na grande maioria dos estudos clínicos, excluem situações de doença psiquiátrica tal como a Perturbação Depressiva major. No entanto, sendo a presença e o impacto de sintomatologia depressiva no DCL o tema do trabalho, considera-se pertinente uma revisão sobre a depressão, orientada para a compreensão do fenómeno no envelhecimento e nas situações de défice cognitivo.

2. Perturbações Depressivas

2.1. Questões de diagnóstico

A Depressão clínica é uma perturbação do humor que se associa aos sintomas de tristeza, perda do interesse e do prazer, cansaço e falta de energia, e cognições negativas. O tipo, número e gravidade dos sintomas são importantes para o diagnóstico e as fronteiras entre infelicidade, estados de humor deprimido e depressão nem sempre são fáceis. A nomenclatura adoptada pela APA, no manual DSM-IV distingue as seguintes situações de diagnóstico, nas Perturbações Depressivas: Perturbação Depressiva major (DM), Perturbação Distímica e Perturbação Depressiva não especificada de outra forma. Nas perturbações depressivas não especificadas de outra forma, encontra-se a Perturbação Depressiva minor (Dm): com episódios de, pelo menos, duas semanas, com menos dos 5 sintomas necessários para o diagnóstico de DM. No apêndice B do DSM-IV,

encontram-se os critérios propostos para estudos com esta entidade Dm. O diagnóstico de distímia define-se pela presença de um menor número de sintomas (<5) e um curso crónico (>2 anos). No DSM-V (APA, 2013), o diagnóstico de Episódio Depressivo major caracteriza-se pela presença de humor depressivo ou perda de interesse, em quase todas as atividades, durante um período de tempo nunca inferior a duas semanas e pelo menos, três ou quatro dos seguintes sintomas adicionais: alterações de peso ou do apetite; alterações do sono como insónia ou hipersónia; mudanças ao nível da atividade psicomotora; fadiga ou diminuição da energia; sentimentos de desvalorização pessoal ou culpa; dificuldade em pensar ou concentrar-se ou em tomar decisões; ou pensamentos recorrentes a propósito da morte ou ideação suicida, planos ou tentativa de suicídio. Esta sintomatologia causa mal-estar significativo e alterações no funcionamento (Anexo 1).

Tal como existe uma variedade de sintomas e de conjugações, também o número desses sintomas pode variar. As situações de depressão não especificada de outra forma, como vimos anteriormente, incluem síndromas com um menor número de sintomas (<5) ou de menor duração (<2 semanas) que não cumprem por isso, critérios de Episódio Depressivo major (Ackermann e Williams, 2002). A valorização clínica destes estados minor ou subsindromáticos de depressão não é consensual, mas tem aumentado pois causam sofrimento, têm impacto funcional (Fils et al., 2010) e, frequentemente, fazem parte de um continuum de gravidade (Berg, Oldehinkel, Brilman, Bouhuys e Ormel, 2000; Klein, 2008), que pode evoluir para quadros mais graves (Fils et al., 2010; Kessler et al., 2003; Rapaport et al., 2002). No DSM-V (APA, 2013), os estados subsindromáticos de depressão estão numa categoria própria nas perturbações depressivas: *‘Other Specified Depressive Disorder’* - Outras Perturbações Depressivas Especificadas. Esta categoria aplica-se a casos em que se apresentam sintomas característicos de uma perturbação depressiva, que causam impacto social, ocupacional ou noutra área do funcionamento, mas que não preenchem critérios para nenhum dos diagnósticos das perturbações depressivas. Aqui, incluem-se os casos em que o número de sintomas não é suficiente para o diagnóstico de DM, com a designação de *‘Depressive episode with insufficient symptoms’* - Perturbação Depressiva com Sintomas Insuficientes, e os critérios de diagnóstico são: afecto deprimido e pelo menos um dos outros oito sintomas de Episódio Depressivo major associados a sofrimento ou disfunção que persiste pelo menos por duas semanas (APA, 2013; Mesholam-Gately, 2012; Polyakova et al., 2014) (Anexo 1). A apresentação destes casos numa categoria de diagnóstico própria revela o reconhecimento do carácter clínico destas situações subsindromáticas e a necessidade de estabelecer os seus contornos.

2.2. Aspectos epidemiológicos

Ao contrário da DM, a prevalência dos casos de Dm parece ser maior nos adultos mais velhos (Berardi et al., 2002). Na população geriátrica, a prevalência de DM varia de 1 a 4% e a de Dm varia de 3 a 16%; e tal como na população adulta mais jovem a depressão é mais frequente nas mulheres (Alexopoulos, 2005; Berardi et al., 2002; Beyer, 2007; Hidaka et al., 2011; Kessler, 2003). A prevalência da depressão em contexto médico, é superior à da comunidade, encontrando-se taxas de depressão em doentes hospitalizados que variam de 5 a 44% (Beyer, 2007). Em lares de terceira idade, a prevalência de DM, é de 12-14% e a de Dm e/ou sintomas clínicos significativos de depressão é ainda maior, entre 17-35%. A dispersão de valores de prevalência para as situações subsindromáticas é grande provavelmente pelas diferenças nos critérios de diagnóstico dessas situações.

Em Portugal, a prevalência da depressão varia entre 16.9 e 18.4% (Gusmão, Xavier, Heitor, Bento & Caldas de Almeida, 2005). De acordo com o 3º censo psiquiátrico realizado em 2001, a DM foi a segunda patologia em frequência de diagnóstico, com uma percentagem de 14.9% (Bento, Carreira & Heitor, 2001). Não estão publicados valores de prevalência das situações de Dm ou dados que permitam distinguir a prevalência de situações de depressão que surgem pela primeira vez depois dos 50 anos.

2.3. Factores associados à depressão

Não parece existir uma causa única para a depressão e sim uma multiplicidade de factores de natureza social, psicológica e biológica, em combinações diversas de número e peso relativo, que em determinadas circunstâncias dão origem ao síndrome depressivo. Os modelos de diátese- stress, são muito usados para explicar o surgimento de um episódio depressivo. Nestes modelos, a sintomatologia depressiva é apresentada como a resposta, o resultado, da acção de factor(es) de stress num sujeito que possui uma vulnerabilidade ou uma predisposição (biológica, cognitiva ou psicológica) para esta perturbação do humor.

2.3.1. Factores biológicos

Dos estudos comparativos surgiram evidências de diferenças a nível genético, estrutural e funcional. Para avaliar a contribuição da constituição genética foram feitos estudos de hereditariedade da depressão em famílias e em particular em gémeos. Os factores genéticos e

familiares são mais importantes na depressão de início precoce e com episódios recorrentes sugerindo que os factores genéticos não contribuem da mesma forma em todos os tipos de depressão. Numa meta-análise desses estudos verificou-se que os factores hereditários explicavam entre 31% a 42% da susceptibilidade à DM. Os factores ambientais específicos para cada indivíduo explicavam 58% a 67% mas os factores comuns a todos os membros da família explicam no máximo 5% da susceptibilidade (Sullivan, Neale, e Kendler, 2000). Assim, embora os factores hereditários sejam importantes, a interacção de cada um com o seu ambiente particular parece determinante para a manifestação da depressão.

O humor depressivo está associado a alterações estruturais e funcionais do cérebro (Malic et al., 2007). Nas alterações funcionais incluem-se as relacionadas com alterações nos sistemas de neurotransmissores. Os níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos, dopamina, serotonina e noradrenalina, estão alterados em casos de DM (Nutt, 2008) o que justifica o impacto globalmente positivo da terapêutica farmacológica na diminuição de alguma sintomatologia depressiva. Outros neurotransmissores, como o glutamato e o GABA, bem como alguns neuropéptidos, parecem estar também envolvidos, quer na depressão quer na ansiedade (Nutt, 2004; Werner e Coveñas, 2010). Os níveis de serotonina parecem relacionados com a presença e a intensidade de cognições negativas (Caspi et al., 2003).

As alterações estruturais melhor documentadas encontram-se nos hipocampus (Bremner et al., 2000) mas existem resultados sobre alterações estruturais e funcionais em outras áreas como nos lobos frontais, nas amígdalas, nos gânglios da base e no tálamo (Amico et al., 2011; Siegle, Thompson, Carter, Steinhauer, e Thase, 2007; Turner et al., 2012). Estes estudos não permitem inferir relações de causa e efeito sobre a origem da depressão, mas são importantes para compreender as características cognitivas e biológicas da depressão e a sua monitorização poderá ajudar a guiar psicoterapeutas e psiquiatras no seu tratamento.

2.3.2. Factores psicológicos

Personalidade

Nos factores psicológicos podem incluir-se, a personalidade, a cognição e as emoções. Muitos autores referem que certas características da personalidade aumentam ou diminuem a vulnerabilidade à depressão. O Neuroticismo é um factor/traço de personalidade relacionado com a capacidade e a forma de vivenciar/experienciar padrões emocionais (McCrae e Costa, 1987). Níveis altos no factor/traço neuroticismo identificam sujeitos com tendência para vivenciar intensamente o

sofrimento emocional (McCrae e John, 1992) e são mais comuns em sujeitos que sofrem de depressão. Esta associação segundo alguns autores ocorre pois os traços referidos conferem susceptibilidade para a depressão (Kendler, Neale, Kessler, Heath e Eaves, 1993; Kendler, Gatz, Gardner e Pedersen, 2006). Outra explicação possível para a associação encontrada é a de que os níveis altos de Neuroticismo são uma consequência de depressão presente ou passada (Jylha, Melartin, Rytsala e Iometsa, 2009).

Cognição

Os modelos cognitivos da depressão estabelecem relações entre as estruturas e os processos cognitivos disfuncionais e o aparecimento de sintomatologia depressiva. O modelo de Beck, um dos mais defendidos, descreve os mecanismos cognitivos presentes durante uma depressão e sugere os mecanismos de formação dos processos cognitivos que vão conferir vulnerabilidade à depressão (Beck, 1972). Assim, Beck postulou a existência de esquemas cognitivos que dão origem a erros de interpretação da informação, as distorções cognitivas, as crenças e as atitudes disfuncionais que originam pensamentos negativos sobre o próprio, o mundo e o futuro (a tríade cognitiva). Mais recentemente, Beck entendeu que seria importante integrar os contributos da genética e da imagiologia cerebral no seu modelo. Em alguns desses estudos em populações que possuem um alelo modificado do transportador da serotonina, revelou-se uma associação entre a presença deste alelo e a presença de cognições negativas em adultos e em crianças (Beevers, Scott, McGeary e McGeary, 2009). Beck sugeriu que estes resultados parecem representar uma base biológica da vulnerabilidade para a depressão (Beck, 2008).

A maioria dos factores envolvidos na depressão não actua isoladamente, existindo interacção entre eles. O melhor exemplo de ligação entre factores psicológicos e biológicos envolvidos na depressão parece ser a resposta de stress. O stress crónico pode causar alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renais levando a um aumento exagerado nos níveis de cortisol. Existem diversos estudos que sugerem um efeito deletério do cortisol em algumas áreas cerebrais em particular no hipocampo, que é uma área determinante para a formação de novas memórias episódicas (Bremner et al., 2000; Lee, Ogle e Sapolsky, 2002; Turner, Furey, Drevets, Zarate e Nugent, 2012). A diminuição do volume do hipocampo em muitos deprimidos (Porter, Gallagher, Thomson e Young, 2003), mesmo em casos de primeiro Episódio Depressivo major, e sem medicação (Kaymar et al., 2010) está de acordo com esta hipótese. Nesta perspectiva, a depressão é vista como um factor de risco, que confere predisposição para deterioração cognitiva,

sobretudo se for uma situação continuada e recorrente (Green et al., 2003; Sapolsky, Krey e McEwen, 1986; Singh-Manoux et al., 2010).

Bem estar subjectivo

Sendo a depressão uma doença mental, a sua manifestação resulta da interacção de dois eixos, o dos sintomas de doença e o dos sintomas de bem-estar subjectivo (Keyes, 2003, citado por Novo, 2005). O bem-estar subjectivo nesta acepção, representa o bem-estar global, com as vertentes emocional, psicológica e social (Novo, 2005). Um nível alto de bem-estar global permite ao indivíduo lidar de forma mais satisfatória com os sintomas de doença podendo funcionar como um factor protector. Por outro lado, níveis baixos podem funcionar como factores predisponentes ou de manutenção dos sintomas depressivos.

2.3.3. Factores sociais e acontecimentos de vida

O ambiente e os acontecimentos de vida têm um papel importante quer no estabelecimento de vulnerabilidades quer no desencadear de episódios depressivos. Situações traumáticas vividas na infância, de perda, abandono ou abuso, podem desencadear ou aumentar vulnerabilidades biológicas já existentes. Acontecimentos de vida indutores de níveis altos de stress conferem susceptibilidade (Kessler, 1997) e podem ser o factor que desencadeia o primeiro episódio depressivo (Mitchel, Parker, Gladstone, Wilhem e Austin, 2003).

Um factor importante para o bem estar é o suporte social. O suporte social, actualmente um importante conceito em psicologia da saúde, define-se como “a existência ou disponibilidade de pessoas em quem se pode confiar, pessoas que nos mostram que se preocupam connosco, nos valorizam e gostam de nós” (Sarason, et al., in Ribeiro, 1999). O conceito refere-se a aspectos objectivos do meio social tais como, número de amigos, frequência de contactos, intensidade de contactos, existência ou não de amigos íntimos, de redes sociais e da sua função, e a aspectos subjectivos tais como a percepção que o indivíduo tem da adequação, e da satisfação com a dimensão social da sua vida (Cohen e Wills, 1985; Ribeiro, 1999). O suporte social parece ter um papel intermediário, entre os factores/acontecimentos possivelmente geradores de stress e o bem estar, funcionando com um “tampão” (Cohen e Wills, 1985). De acordo com este seu papel na depressão, um estudo populacional mostrou que o suporte percebido pelos indivíduos se encontra associado com a sintomatologia depressiva e ansiosa (Grav, Hellzèn, Romild e Stordal, 2012). Noutro estudo, numa amostra de sujeitos deprimidos, o tamanho da rede social e o suporte percebido permitiam prever o nível de sintomatologia durante o seguimento dos pacientes (George,

Blazer, Hughes e Fowler, 1989). Este factor social pode revelar-se de maior importância no desencadear de sintomatologia depressiva em pessoas de idade avançada, que frequentemente vêm a sua rede social de suporte bastante diminuída.

2.4. Impacto da depressão nas capacidades cognitivas

Entre as queixas cognitivas dos pacientes com depressão, surgem com frequência as dificuldades de atenção e de memória. Os estudos sobre o perfil neuropsicológico de pacientes com depressão apresentam resultados divergentes. Alguns revelam défices cognitivos na depressão (Austin et al., 2001; Burt, Zembar e Niederehe, 1995; Porter et al., 2007; Zakzanis, Leach e Kaplan, 1998) mas noutros não se encontram diferenças no desempenho cognitivo entre casos de DM e sujeitos controlo (Bremner, Vythilingam, Vermetten, Vaccarino e Charney, 2004). O perfil neuropsicológico mais referido na DM evidencia alterações nos seguintes domínios cognitivos: memória (Airaksinen, Lersson, Lundberg e Forsell, 2004; Austin et al., 1992; Kizilbash, Vanderploeg e Curtiss, 2002), funções executivas (Austin et al., 1999; Porter et al., 2007), atenção (Purcell et al., 1997; Ravnkilde et al., 2002)(Kaimak et al., 2010) e processamento visuoespacial.

Na memória episódica, as dificuldades estão na aquisição e recuperação de informação, com aquisições mais lentas e recuperações espontâneas menos eficazes (Delis, Kramer, Kaplan e Ober, 2000). Estas alterações cognitivas são congruentes com as alterações estruturais e funcionais já descritas (Porter, Bourke e Gallagher, 2007; Turner, Furey, Drevets, Zarate e Nugent, 2012) mas a relação entre os diversos factores envolvidos varia de estudo para estudo. Assim, Bremner e colaboradores (2004) encontraram diferenças no metabolismo cerebral de áreas relacionadas com a memória, mas não nos desempenhos numa prova de aquisição e recuperação verbal (Bremner et al., 2004). Os factores que podem explicar a heterogeneidade de resultados obtidos são a gravidade do episódio, o subtipo do episódio, o número de episódios, a duração do episódio actual e a idade de início do episódio (McClintock, Husain, Greer, e Cullum, 2010). Na população jovem, em situações subsindromáticas como a Dm a presença de alterações cognitivas é ainda menos consensual (Airaksinen et al., 2004; Kizilbash, Vanderploeg e Curtiss, 2002).

2.5. A depressão na idade avançada

Define-se depressão no idoso como a existência de um síndrome depressivo com características definidas nos manuais de diagnóstico DSM IV (APA, 2000) e ICD 10 (WHO, 1992)

em sujeitos com mais de 65 anos (Alexopoulos, 2005). Nas idades avançadas, a depressão surge muitas vezes associada a alterações cognitivas e fisiológicas. As alterações fisiológicas mais frequentemente associadas à depressão nestas idades são: hipotireoidismo, hipercalcémia, diabetes, hipercortisolémia, diminuição da densidade óssea, hipertensão (Alexopoulos, 2005). Nestas idades a depressão também surge muitas vezes no contexto de outras doenças endócrinas, cardiovasculares ou neurológicas e na sequência da toma de determinados medicamentos (Alexopoulos, 2005). Tal como na população mais jovem, também em idades avançadas se encontram relações entre factores psicológicos e sintomatologia depressiva. A associação entre o traço de personalidade de neuroticismo e a presença de sintomatologia depressiva na depressão tardia é frequente, quer em estudos transversais quer em estudos longitudinais (Henderson et al., 1997; Oldehinkel, Bouhuys e Brilman, 2001). Num estudo muito citado de 1982, Murphy encontrou uma associação forte entre acontecimentos de vida (como luto, doença grave do próprio ou de terceiros) e dificuldades sociais (como nas relações familiares ou conjugais e na habitação) e o aparecimento de DM em idades avançadas. Outros acontecimentos de vida causadores de *stress* e desgaste, como ser cuidador de pessoas com demência e as dificuldades económicas, estão também relacionados com o surgimento de sintomatologia depressiva nos mais velhos (Murphy, citado em Blazer e Hybels, 2005; Waite, Bebbington, Skelton-Robinson e Orrell, 2006). A reforma, as limitações económicas e físicas, as mudanças nas redes sociais, as perdas de relações sociais por morte, distanciamento do local habitual de habitação têm, também, um impacto negativo nestas idades (Blazer e Hybels, 2005) pois diminuem o bem estar psicológico e social.

A apresentação clínica da depressão parece mudar com a idade. Os pacientes mais velhos têm mais queixas de insónia média e terminal, menos irritabilidade e menos hipersónia. A probabilidade de referirem cognições negativas acerca deles próprios e do futuro e de referirem tentativas prévias de suicídio é menor (Beyer 2007). Em contrapartida, na depressão das idades mais avançadas, as queixas de sintomas somáticos estão muitas vezes aumentadas, provavelmente pela presença de comorbilidades. Nestas idades, os sujeitos reportam menos frequentemente sintomas de tristeza e mais frequentemente demonstram desespero e reportam sintomas de ansiedade, sentimentos de abandono e dependência, queixas de memória, falta de prazer, lentificação, desinteresse pela apresentação/cuidado pessoal e pouca adesão a terapias (Gallo e Rabins, citados em Beyer, 2007). Estas diferenças na forma de apresentação colocam desafios ao diagnóstico, implicando cuidados especiais na selecção dos instrumentos utilizados para diagnóstico, nomeadamente, nos inventários e escalas baseados em queixas e sintomas.

Nos estudos efectuados na comunidade, a Dm tem maior prevalência na população mais velha, enquanto que a DM parece diminuir com a idade mais avançada (Meeks, Vahia, Lavretsky, Kulkarni e Jeste, 2011). Nos cuidados de saúde primários os números de prevalência são ainda maiores (Berardi et al., 2002; Lyness, Caine, King, Cox e Yoediono, 1999; Ernst e Angst, 1995; Ernst, 1997). Numa amostra de utentes de cuidados de saúde primários, com mais de 60 anos, os casos com estados subsindromáticos de depressão eram o dobro do que casos de DM. Na reavaliação após um ano, muitos destes casos apresentavam ainda sintomatologia depressiva e alguns, DM, mostrando a importância clínica destas situações minor e sugerindo que são parte de um espectro da doença depressiva (Lyness et al., 2006). Numa revisão sistemática de 2001, Meeks e colaboradores, concluíram que, em idades avançadas, a evolução dos casos de Dm tinha melhor prognóstico do que os casos de DM, mas ainda assim a taxa de remissão não ultrapassava os 27% após um ano. Numa revisão sistemática mais recente, Polyakova e colaboradores (2014) encontraram valores de prevalência de Dm em populações idosas de 10,4% na comunidade.

2.5.1. Depressão tardia

Alguns autores referem que a heterogeneidade das situações de depressão no idoso se deve a diferenças na sua origem/etiologia. Assim, a depressão que surge pela primeira vez após os 65 anos, chamada de depressão tardia, terá uma natureza diferente da depressão que se manifesta pela primeira vez em fases mais precoces e que ressurge em outras fases mais avançadas da vida. Cerca de 30% dos casos de depressão em sujeitos de idade avançada são de depressão tardia (Blazer, 2003). Dos factores biológicos, o genético parece ser o que tem menos influência (Blazer e Hybels, 2005) mas outros factores biológicos terão mais peso nesta depressão tardia. A depressão de início tardio associa-se a alterações cerebrais relacionadas com patologia cerebrovascular e com alterações na substância branca, como a leucoencefalopatia (de provável etiologia vascular) (Baldwin e O'Brien, 2002) mas é também frequente nos casos de patologia neurodegenerativa de causa desconhecida.

A relação entre alterações estruturais e funcionais no sistema nervoso e a depressão, parece particularmente relevante nas situações de depressão que surgem, como primeiro episódio, na população mais velha. No entanto, tal não significa que outros factores, não biológicos, não sejam relevantes. Todos os factores que possam estar envolvidos no surgimento e na manutenção da sintomatologia depressiva, contribuindo ou agravando a diminuição do bem estar do indivíduo deverão ser considerados.

2.5.2. Depressão tardia e défice cognitivo

A relação entre depressão tardia e maior défice cognitivo tem levantado grande interesse sobretudo depois de o trabalho de Alexopoulos e colaboradores (1997) mostrar que os pacientes com depressão de causa vascular têm maiores défices cognitivos que os pacientes com depressão sem sinais vasculares (Alexopoulos et al., 1997). A depressão de causa vascular não é o único tipo de depressão associada a um início tardio e a perdas cognitivas. A pseudodemência, demência associada à depressão ou também chamada de depressão com demência reversível é outra das situações de depressão de início tardio. Nestes casos, com a remissão da depressão dá-se uma melhoria parcial das capacidades cognitivas, mas uma percentagem significativa destes casos evoluem para demência o que sugere um factor biológico comum (Alexopoulos, Meyers, Young, Mattis e Kakuma, 1993)

A relação entre depressão e demência em adultos mais velhos é há muito conhecida na bibliografia sobre envelhecimento (Devanand et al., 1996; Yaffe et al., 1999). A natureza desta relação não é ainda consensual. Para alguns autores, as duas situações coexistem no tempo, sendo a depressão tardia vista como uma reacção às perdas da idade avançada, incluindo as perdas cognitivas (Vinkers, Gussekloo, Stek, Westendorp e der Mast, 2004), mesmo quando elas não são ainda detectáveis por outros (Reisberg et al., 2004; Wang et al., 2004). Esta reacção psicológica às perdas, com o surgimento de depressão, pode actuar como um factor precipitante do diagnóstico de demência ao aumentar os défices cognitivos que possam previamente existir. Para outros autores, a depressão tardia é uma fase prodrómica das demências, sobretudo da DA, e que pode ter a patologia cerebral neurodegenerativa como causa comum (Li et al., 2011; Zubenko et al., 2003). A degeneração neuronal na DA ocorre também nos núcleos do tronco cerebral, responsáveis pela produção de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina (Yamamoto e Hirano, 1985) e estudos *in vivo*, mostraram uma diminuição na funcionalidade do sistema serotoninérgico em adultos mais velhos e na DA (Meltzer et al., 1998) o que pode contribuir para o aparecimento de sintomatologia depressiva na DA.

No estudo conhecido como o Estudo das Ordens Religiosas foi estudada a associação entre a sintomatologia depressiva e o diagnóstico de DA (Wilson et al., 2002). Os autores verificaram que a presença de sintomatologia depressiva na avaliação inicial, quando não existam défices cognitivos, aumentou o risco de DA e que por cada sintoma depressivo o risco aumentava 20% (Wilson et al., 2002; Wilson, Mendes de Leon, Bennet, Bienias e Evans, 2004). Resultados semelhantes foram

obtidos num grande estudo populacional (ILSA- Italian Longitudinal Study of Aging) (Panza et al., 2009) identificando a depressão como um factor de risco para demência.

A importância da distinção entre depressão precoce e tardia no estudo da sua influência na demência tornou-se ainda mais evidente com os estudos longitudinais de grande duração. Um estudo populacional prospectivo, seguiu durante 15 anos sujeitos da comunidade, com mais de 65 anos. De dois em dois anos foram avaliados o humor e as capacidades cognitivas. A avaliação da sintomatologia depressiva foi feita através de uma escala de depressão de autorelato (CES-D; Radloff, 1977). Na avaliação inicial era averiguada a existência de história de depressão prévia. Quando existia história de episódio(s) depressivo(s), este(s) era(m) caracterizado(s) como de início precoce ou tardio, usando os 50 anos como marco etário. Dos 3410 participantes neste estudo, cerca de 20% desenvolveram demência (58,7% dos casos, DA) em 7 anos. Os participantes com mais sintomatologia depressiva no início do estudo apresentaram um maior risco de demência e esse risco aumentava se não existisse história de episódios de depressão precoce (antes dos 50 anos), o que sugere que a depressão tardia, mas não a precoce, é um marcador de declínio cognitivo futuro (Li et al., 2011). Num trabalho recente, Sachs-Ericsson e colaboradores (2013), seguiram dois grupos de pacientes com diagnóstico de Episódio Depressivo major, num de início precoce (antes do 31 anos) e no outro, tardio (depois dos 60 anos). Não foram notadas diferenças significativas na função cognitiva inicialmente mas ao longo dos 4 anos do estudo, o grupo com início tardio sofreu um maior declínio cognitivo e uma maior atrofia do hipocampo que o grupo de início precoce (Sachs-Ericsson et al., 2013). Os resultados sugerem que a depressão tardia está relacionada com situações de demência neurodegenerativa, como estado prodrómico ou como marcador de declínio cognitivo e não corroboram a hipótese de que a depressão em fases mais precoces da vida seja um factor de risco para declínio cognitivo em idade avançada.

As alterações cognitivas mais frequentes na DM em idades avançadas fazem-se sentir na memória episódica, fluência verbal, velocidade de processamento, capacidade visuoespacial e funções executivas (Butters et al 2000; Elderkin-Thompson et al., 2003; Elderkin-Thompson, Mintz, Haroon, Lavretsky e Kumar, 2007; Lockwood, Alexopoulos e van Gorp, 2002; Zakzanis, 1998). Tal como nos estudos de depressão tardia com factores de risco vascular, em alguns destes estudos a remissão do quadro depressivo após tratamento farmacológico não é acompanhada de uma completa normalização do perfil cognitivo (Bhalla et al., 2006; Butters et al., 2000).

Como referido anteriormente, existem menos dados sobre o perfil cognitivo na Dm e em estados subsindromáticos de depressão que em DM. No entanto, a maior prevalência de estados

subsindromáticos de depressão em fases avançadas da vida e a co-ocorrência nestas idades de défices cognitivos levanta a questão do impacto cognitivo que os síndromes depressivos terão nestas idades. Os estudos sobre a Dm tardia parecem mostrar um impacto bastante menor na cognição que na DM (Elderkin-Thompson et al., 2003) uma vez que défices executivos surgem em casos de Dm tardia, mas só nos casos mais graves de DM a memória sofre um impacto significativo (Elderkin-Thompson et al., 2003; 2007). Mesholam-Gately e colaboradores (2012) compararam, DM, Dm e controlos no teste CVLT e em 74% dos casos o perfil dos Dm não se distinguia do dos controlos. O grupo com DM apresentou resultados inferiores aos outros dois grupos na aprendizagem e na recuperação espontânea da informação aprendida (Mesholam-Gately et al., 2012).

Podemos então concluir que em amostras sem sinais ou sintomas de doença neurológica, a DM tardia tem um impacto negativo na cognição mas que outros estados com menos sintomatologia depressiva, em número, grau ou duração, não terão um impacto significativo. O que nos aproxima da questão principal deste trabalho. Qual será o impacto da depressão nas situações de DCL, que à partida já manifestam alterações cognitivas que se suspeita resultarem de patologia cerebral?

3. Depressão no Defeito Cognitivo Ligeiro

3.1. Presença de sintomas depressivos

As queixas depressivas são o sintoma psiquiátrico mais comum nos pacientes com DCL (Lyketsos et al., 2002) e os sujeitos com DCL apresentam mais frequentemente sintomas depressivos que sujeitos da mesma idade sem DCL (Shahnawaz et al., 2013). Avaliado pela primeira vez num grande estudo populacional, em 2002, o perfil neuropsiquiátrico de pacientes com DCL mostrou que 43% dos participantes no estudo revelaram sintomas neuropsiquiátricos, sendo os mais frequentes os sintomas de depressão, revelados por 20% dos casos, seguidos por sintomas de irritabilidade e apatia em 15% dos casos. Em 6% dos casos, os sintomas depressivos eram de gravidade suficiente para se considerarem clinicamente significativos e indicativos de DM (DSM V) (Lyketsos, et al., 2002). Noutro estudo populacional longitudinal, o conhecido ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging), os autores verificaram que 63,3% dos DCL diagnosticados, apresentavam queixas de sintomatologia depressiva (avaliada com a escala de autorelato, a Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage et al., 1983)). Em 50% dos casos a depressão foi considerada

ligeira (Solfrizzi et al., 2007). Numa amostra clínica de 60 casos de DCL, Houdé e col. (2008) encontraram uma prevalência de 52% de depressão, diagnosticada com base no número de sintomas (consideraram relevante uma pontuação na GDS $30 > 10$). Mais uma vez, só uma percentagem pequena dos casos tinha diagnóstico de DM (DSM IV) e sintomatologia grave (GDS $30 > 20$). Resultados semelhantes foram encontrados por Feldman e col. (2004). Outros estudos encontraram valores de prevalência de DM de 20% e de Dm de 26%, com todos os casos classificados como de gravidade ligeira ou moderada (Gabryelewics et al., 2004). Concluindo, a prevalência de sintomatologia depressiva no DCL é muito alta (cerca de 50%) embora os casos com diagnóstico de DM sejam, na maioria dos estudos, uma parcela reduzida. Convém salientar a propósito das diferenças na prevalência que a definição do que é considerado sintomatologia depressiva relevante também difere entre estudos.

3.2. Impacto da sintomatologia depressiva no perfil cognitivo

No DCL, a prevalência de sintomatologia depressiva é ainda maior que em amostras sem sinais ou sintomas de doença neurológica. Torna-se então importante avaliar que impacto tem a presença de sintomatologia depressiva no DCL, nomeadamente, se agrava as alterações cognitivas, necessariamente presentes num diagnóstico de DCL e se modifica o perfil neuropsicológico destes pacientes.

Os estudos publicados não clarificam totalmente esta questão. Assim, em amostras clínicas, a comparação do perfil neuropsicológico de DCL com (GDS $30 > 8$) e sem queixas (GDS $30 \leq 8$) de depressão, e com um grupo de controlo, mostrou que o grupo com queixas teve piores resultados, sobretudo em medidas das funções executivas e de forma mais subtil na fase inicial de codificação e aprendizagem da memória verbal (Hudon, Belleville, e Gauthier, 2008). Num estudo populacional, com DCL diagnosticado na comunidade, os casos de DCL com depressão tardia apresentaram na avaliação inicial piores resultados nas funções executivas e na velocidade de processamento, que os DCL sem depressão (Steenland et al., 2012). Também num estudo populacional numa comunidade rural dos EUA, a comparação entre pacientes com DCL com queixas (GDS $30 > 9$) e sem queixas de depressão (GDS $30 \leq 9$) revelou diferenças nas medidas de aquisição e recuperação em provas de memória verbal (Johnson et al., 2013). Resultados diferentes foram obtidos por Lee e colaboradores (2012), que não encontraram diferenças significativas no perfil cognitivo dos DCL com e sem sintomatologia depressiva.

Podemos concluir que a presença de depressão nos pacientes com DCL nem sempre tem impacto no quadro neuropsicológico e que quando existem diferenças, elas são no sentido de um agravamento das funções executivas e das dificuldades de aquisição de informação em provas de memória.

3.3. Impacto da sintomatologia depressiva na progressão para demência

Sendo uma entidade em mudança, a comparação dos perfis de DCL com e sem queixas de depressão, ganha outra relevância em estudos longitudinais, nos quais é possível seguir os pacientes ao longo do tempo e estudar de que forma a presença de sintomatologia depressiva se relaciona com a evolução do quadro neuropsicológico e clínico. Como referido atrás, a maioria dos estudos transversais e longitudinais encontrou uma relação entre depressão e défice cognitivo em adultos com mais de 60 anos. O DCL é um quadro de etiologia heterogénea, mas no qual uma percentagem significativa dos casos evolui para demência e em particular para DA. Assim, a depressão, que em vários estudos surge como factor de risco para demência em sujeitos da população geral ainda sem um diagnóstico de perda cognitiva, poderá surgir mais claramente como factor de risco de evolução para demência neste grupo de DCL.

Num dos primeiros estudos longitudinais em DCL, para estudar o impacto da depressão na progressão do quadro clínico, os autores seguiram um grupo de 114 casos de DCL durante um período médio de 3 anos, com reavaliações semestrais (Modrego e Férrandez, 2004). A presença de sintomatologia depressiva foi avaliada pela GDS30. Os casos com $GDS30 \geq 10$ eram considerados deprimidos e enviados para uma avaliação psiquiátrica e eventual seguimento, mas não eram excluídos do estudo. Em 27% destes casos, foi diagnosticada depressão ligeira e em 8% dos casos DM. Os casos com depressão ($GDS30 \geq 10$) apresentavam na avaliação inicial pontuações mais baixas na aquisição de informação em provas de memória e a proporção de casos que evoluiu para demência foi 2 vezes superior à da conversão no grupo não deprimido (Modrego e Férrandez, 2004). Noutro *cohort* clínico de 105 casos de DCL seguidos durante um tempo médio de 3 anos, os que progrediram e os que demenciaram apresentavam mais sintomatologia depressiva na avaliação inicial. Os resultados mostraram uma relação significativa entre a pontuação numa escala de depressão na avaliação inicial (MADRS) e a progressão para demência, mas as taxas de conversão encontradas foram muito inferiores às do estudo de Modrego e Férrandez (2004) (Gabryelewicz et al., 2007). Resultados semelhantes foram encontrados num *cohort* 183 DCL seguidos durante 4 anos (Van der Mussele et al., 2014) e noutro mais pequeno de 51 DCL, seguidos por um tempo

médio de 2 anos, em que não só a sintomatologia depressiva como a apatia se relacionaram com uma maior evolução para demência (Teng, Lu e Cummings, 2007). Pelo contrário, num *cohort* de DCL, na população portuguesa, não foram encontradas diferenças na sintomatologia depressiva entre os casos que converteram para demência e os não converteram, após cinco anos de evolução (Silva, 2012).

As grandes bases de dados existentes em estudos prospectivos multicêntricos permitem seguir grandes números de casos durante vários anos dando uma imagem mais completa do fenómeno da evolução do DCL. O *National Alzheimer's Coordinating Center*, que coordena várias dezenas de centros, seguiu 1821 casos de DCL para avaliar a associação entre sintomas neuropsiquiátricos e a conversão para demência. Neste estudo, a presença de sintomatologia depressiva, avaliada com a escala GDS15, aumentou o risco de progressão para demência. O aumento do risco foi significativo para qualquer número de sintomas na avaliação inicial, sendo que o risco calculado para a presença de dois ou três sintomas foi igual ao calculado para a presença de sintomatologia considerada relevante ($GDS15 \geq 4$) (Rosenberg et al., 2013). Noutro grande projecto multicêntrico, o ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), os participantes são submetidos periodicamente a imagiologia estrutural para avaliar as alterações estruturais e volumétricas do cérebro. Num dos estudos deste projecto, os autores avaliaram a influência da depressão nos perfis cognitivos, na evolução dos quadros clínicos e nas alterações estruturais cerebrais de 243 pacientes com DCL e dois anos de seguimento. Na avaliação inicial, não se verificaram diferenças significativas entre o grupo de DCL com queixas de depressão e o grupo sem queixas no perfil cognitivo. No entanto, os casos que mantiveram sintomatologia depressiva durante o estudo, apresentaram maior declínio nas funções cognitivas, maior taxa de conversão para demência e maior atrofia cerebral. Para os autores, estes resultados sugerem que a depressão e o DCL têm uma mesma origem neuropatológica sendo por isso a depressão um marcador de evolução para demência, sobretudo para DA (Lee et al., 2012). Assim, a depressão tardia parece acompanhar o défice cognitivo nos pacientes com DCL e a sua presença pode agravar o perfil neuropsicológico dos pacientes com DCL, aumentando o risco de progressão para demência.

II Objectivos e Hipóteses

1. Objectivos

O objectivo principal do presente trabalho é conhecer o impacto da presença de sintomatologia depressiva no perfil mnésico e na evolução de pacientes com DCL.

Os instrumentos utilizados, neste trabalho, para medir as variáveis em estudo, a memória e a sintomatologia depressiva, são instrumentos de utilização ampla na população mais velha. Apesar da sua importância, não existem publicados estudos metrológicos dos instrumentos aqui utilizados com amostras da população portuguesa. Assim, pretende-se conhecer as propriedades metrológicas do instrumento de avaliação das queixas de sintomatologia depressiva, a Escala de Depressão Geriátrica, GDS, na sua forma reduzida de 15 itens e do instrumento de avaliação de aprendizagem e memória verbal, o Teste de Aprendizagem Verbal de Califórnia. O estudo metrológico da escala GDS deverá ainda fornecer uma indicação quanto ao ponto de corte mais adequado para esta população cuja definição é da maior importância num instrumento que se pretende de triagem.

Para o estudo metrológico destes instrumentos, serão utilizadas metodologias da Teoria Clássica e da Teoria de Resposta ao Item (TRI).

Para responder ao objectivo principal do trabalho definem-se como objectivos mais específicos os seguintes:

- 1- Perceber a relação entre as pontuações obtidas no teste CVLT e a pontuação na escala GDS15 na amostra de DCL. Espera-se que as pontuações do teste CVLT se correlacionem negativamente com a pontuação na escala GDS15.
- 2- Comparar os resultados no teste de memória CVLT em dois grupos de DCL, com e sem queixas de sintomas depressivos. A variável independente será assim a presença/ausência de sintomatologia depressiva. Espera-se que o grupo com sintomatologia depressiva apresente valores de aquisição e recuperação de palavras inferiores aos do grupo sem sintomatologia depressiva.
- 3- Para conhecer o impacto da sintomatologia depressiva na evolução dos pacientes com DCL serão analisados os dados longitudinais de conversão para demência neste grupo e será comparado o tempo de conversão entre os grupos com e sem sintomatologia depressiva. Espera-se que o grupo com sintomatologia depressiva apresente um menor tempo de conversão para demência que o grupo sem sintomatologia depressiva.

4- Serão comparadas as pontuações obtidas no teste CVLT num grupo com DCL, num grupo com Depressão major e num grupo de sujeitos controlo. Espera-se que o grupo com DCL apresente resultados inferiores ao grupo com Depressão major e que este apresente resultados inferiores aos do grupo de sujeitos controlo.

2. Hipóteses

H1: Nos pacientes com DCL, o valor total da escala GDS correlaciona-se negativamente com os índices de aprendizagem e memória do CVLT.

H2: Os pacientes com DCL do grupo com queixas de depressão têm piores resultados no CVLT que os pacientes com DCL do grupo sem queixas de depressão nos seguintes resultados:

a) índices de aprendizagem e memória

b) taxa de aquisição

H3: O tempo de sobrevivência do grupo DCL com depressão é menor que o do grupo DCL sem depressão.

H4: O grupo com DCL apresenta índices de aprendizagem e memória no CVLT inferiores ao grupo com Depressão major.

H5: O grupo com Depressão major apresenta índices de aprendizagem e memória no CVLT inferiores ao grupo de controlo.

III Metodologia

1.Participantes

Os estudos apresentados neste trabalho são retrospectivos, uma vez que resultaram da análise de dados recolhidos previamente, em contexto de consulta e de investigação.

Para o presente trabalho, foram utilizadas bases de dados antes construídas a partir de casos observados pelo Grupo de Demências do Instituto de Medicina Molecular (IMM), do Hospital de Santa Maria (HSM), no âmbito de estudos na área do envelhecimento e doenças neurodegenerativas, estudos esses aprovados pela comissão de ética do Hospital. Para cada um dos estudos deste trabalho, foram seleccionados, dessas bases de dados, os casos de interesse, de acordo com os critérios específicos de inclusão definidos para cada amostra. Sendo este um estudo retrospectivo, apresenta as limitações inerentes, como a falta de alguma informação pertinente para a investigação actual e, no caso da amostra clínica de DCL em que os sujeitos foram reavaliados, a utilização de instrumentos de avaliação de acordo com a disponibilidade existente na altura da avaliação, bem como de acordo com a natureza do caso clínico. A falta de informação pertinente nas bases consultadas foi uma limitação para os estudos metrológicos, pois para algumas provas só existiam as pontuações totais obtidas, mas não a pontuação obtida na resposta a cada item de cada teste. Assim, para os estudos metrológicos, foi necessário recorrer aos processos de avaliação neuropsicológica dos participantes para recolher e introduzir nas bases, as respostas dadas a cada item de cada teste.

Foram constituídas três amostras, uma para cada um dos estudos.

Amostra 1- Amostra clínica com Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL)

Amostra 2- Amostra para o estudo metrológico da Escala de Depressão Geriátrica (GDS)

Amostra 3- Amostra para o estudo metrológico do Teste de Aprendizagem Verbal de Califórnia (CVLT)

Amostra 1- Amostra Clínica

Os participantes foram seleccionados do Cohort de Queixas Cognitivas (CQC) do Instituto de Medicina Molecular de Lisboa (IMM-HSM). O CQC é um estudo prospectivo da evolução de sujeitos adultos, baseado em variáveis neuropsicológicas e biomarcadores (Silva et al., 2012). No CQC são incluídos sujeitos com queixas cognitivas que foram referenciados pelo neurologista, a

partir de 1999, para avaliação neuropsicológica, por suspeita de deterioração cognitiva de causa desconhecida.

São critérios de exclusão para este *cohort*: 1- presença de doença neurológica de etiologia conhecida ou psiquiátrica capaz de causar défice cognitivo; os sujeitos com um diagnóstico de Depressão Major, de acordo com os critérios do DSM-IV-TR (APA, 2000), foram excluídos; 2- doença sistémica com impacto no sistema nervoso central; 3- história actual de alcoolismo ou abuso/dependência de substâncias; 4- presença de demência de acordo com o DSM-IV-TR (APA, 2000), uma pontuação no Exame de Estado Mental (MMSE) (Guerreiro et al., 1994) abaixo do ponto de corte ou alteração significativa nas actividades de vida diária de acordo com a Escala de Demência de Blessed (Blessed, Tomlinson e Roth, 1968; Garcia, 2008).

A maioria dos pacientes incluídos são regularmente consultados pelo neurologista que pede a reavaliação neuropsicológica. Nos casos em que tal não acontece, os pacientes são contactados telefonicamente e são convidados a comparecer no IMM para uma reavaliação. Se a reavaliação não for possível, é usado um questionário telefónico para identificação de situações de declínio cognitivo e demência.

Em Janeiro de 2014, no momento de selecção dos casos para constituição da amostra clínica, estavam incluídos no CQC 1112 casos, dos quais 745 tinham pelo menos uma reavaliação.

Critérios de inclusão na presente amostra:

- 1) Diagnóstico de Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) (Portet et al., 2006);
- 2) Avaliação de aprendizagem e memória verbal com o Teste de Aprendizagem Verbal de Califórnia, tradução do *California Verbal Learning Test* (CVLT)(Delis, Kramer, Kaplan e Ober, 1987; versão Portuguesa, Ribeiro, 2007);
- 3) Avaliação de queixas de sintomatologia depressiva com a Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens; tradução da *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Sheikh e Yesavage, 1986); versão Portuguesa, Hospital Magalhães Lemos.

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL), por sua vez, define-se pelos seguintes critérios de diagnóstico do Grupo de Trabalho em DCL do Consórcio Europeu em doença de Alzheimer (Portet et al., 2006): 1) Presença de queixas cognitivas referidas pelo próprio ou pelos seus familiares; 2) Declínio no funcionamento cognitivo durante o ano anterior, referido pelo próprio ou pelos seus familiares. 3) Presença de defeito cognitivo. No presente estudo, o critério foi preenchido através da presença de defeito (pontuação inferior a 1 desvio padrão da média) numa prova de memória verbal. As provas de memória utilizadas na avaliação foram: Memória Lógica, Pares de Palavras

[versão Portuguesa, tradução da Escala de Memória de Wechsler Original, WMS-O (Wechsler, 1945;1969)] e Memória com Interferência, todas presentes na Bateria de Lisboa para Avaliação das Demências (BLAD) (Garcia, 1984). 4) Ausência de alterações nas Actividades de Vida Diária.

Com base nestes critérios foram seleccionados 205 casos com DCL, a partir da base de dados do CQC, que constituem a Amostra 1. A amostra é constituída por 94 mulheres e 111 homens com uma média de idade de 67.5 anos (dp= 8.6 anos; min=46 e max=88) e com uma média de 10.4 anos de escolaridade (dp=4.8; min=1 e max= 20).

Amostra 2- Amostra para estudo metrológico da Escala de Depressão Geriátrica (GDS)

Os participantes deste estudo provêm de três bases de dados diferentes. O primeiro grupo é constituído por participantes da Amostra 1, casos de DCL que durante a avaliação neuropsicológica preencheram a GDS e cujos processos foi possível recuperar de modo a serem recolhidas e inseridas as respostas aos itens. O segundo grupo é constituído por pacientes com o diagnóstico de Depressão Major (DM) (Ginó, 2006) e o terceiro grupo é constituído por sujeitos saudáveis, da população não clínica, seleccionados para um estudo sobre queixas de memória e metamémória do grupo do IMM (Ginó et al., 2009) – adiante designados como “sujeitos controlo A”.

A selecção do segundo grupo obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: 1) diagnóstico de DM; 2) sem alterações de estado mental sugestivas de demência, avaliadas pelo *Mini Mental State Examination* (MMSE), de acordo com os pontos de corte estabelecidos para a idade e escolaridade; 3) sem outras doenças neurológicas e sem defeitos sensoriais e/ou motores que impedissem a realização dos testes. O diagnóstico de DM (unipolar) foi realizado pelo clínico de Psiquiatria, de acordo com os critérios do DSM-IV (APA, 1994), e os sujeitos foram recrutados no serviço de psiquiatria e neurologia do Hospital de Santa Maria (HSM). Foi critério de exclusão o registo de episódio de tentativa de suicídio que tivesse originado estado de coma.

O terceiro grupo, sujeitos controlo A, é constituído por sujeitos com mais de 18 anos, autónomos, de língua portuguesa, recrutados nos seguintes locais: uma unidade móvel de promoção de saúde, um centro de dadores de sangue e três universidades sénior. Todos os locais de recrutamento se encontravam na área de Lisboa. Critérios de inclusão: 1) pontuação numa prova de triagem de deterioração cognitiva, o MMSE (Folstein , Folstein e McHugh, 1975; Guerreiro et al., 1994) acima do ponto de corte para a idade e escolaridade. 2) sem história de depressão e sem medicação antidepressiva. 3) Sem doença neurológica, perturbação psiquiátrica ou doença sistémica com

impacto na cognição. 4) sem medicação psicoactiva com possível influência na cognição. 5) sem história de alcoolismo ou abuso de drogas. 5) sem défices sensoriais que possam interferir com a avaliação.

Nesta Amostra 2 foram incluídos 188 casos de DCL da Amostra 1, 34 casos de Depressão Major e 667 casos de sujeitos controlo A. A amostra é, assim, constituída por 889 sujeitos, 566 mulheres e 323 homens, com uma média de idade de 63.7 anos ($dp=13.3$; $min=18$ e $max=92$) e com uma média de 7.6 anos de escolaridade ($dp=4.9$; $min=0$ e $max=20$).

Amostra 3- Amostra para o estudo metrológico do Teste de Memória Verbal de Califórnia (CVLT)

Os participantes deste estudo provieram de 3 bases de dados diferentes. O primeiro grupo foi constituído por participantes da Amostra 1, casos de DCL que foram submetidos ao CVLT e cujos processos foi possível recuperar de modo a serem recolhidas e inseridas as respostas dadas a cada item. O segundo grupo foi constituído por pacientes com o diagnóstico de Depressão Major, participantes também da Amostra 2 e acima descritos (segundo grupo da Amostra 2). O terceiro grupo foi constituído por sujeitos saudáveis, da população não clínica, seleccionados para um estudo sobre alterações de memória no envelhecimento (Ribeiro, 2007) - adiante designados como “sujeitos controlo B” e cujos processos foi possível recuperar de modo a serem recolhidas e inseridas as respostas aos itens.

O terceiro grupo desta Amostra 3, sujeitos controlo B, é constituído por sujeitos com mais de 30 anos que foram recrutados para o estudo no Hospital de Santa Maria (empregados, voluntários e familiares de doentes) e em três universidades sénior na região de Lisboa. Os critérios de inclusão foram: 1) Sem queixas de alterações cognitivas ou evidência de deterioração cognitiva. 2) Pontuação numa prova de triagem de deterioração cognitiva, o MMSE (Folstein, Folstein e McHugh, 1975; Guerreiro et al., 1994) acima do ponto de corte para a idade e escolaridade. 3) Pontuação numa prova de memória verbal, a Memória Lógica, (versão Portuguesa, tradução da WMS-O, (Wechsler, 1945;1969) de valores considerados normais para a idade e escolaridade. 4) Participação na comunidade com actividades de vida diária mantidas. 5) Sem doença neurológica ou perturbação psiquiátrica com impacto na cognição.

A presença de doença sistémica ou toma de medicação psicoactiva com possível impacto na cognição foi critério de exclusão, bem como situações de abuso de alcool ou outras drogas.

Nesta Amostra 3 foram incluídos 83 casos de DCL da Amostra 1, 34 casos de Depressão Major e 113 casos de sujeitos controlo B. A amostra é constituída, assim, por 230 sujeitos, 124 mulheres e 106 homens, com uma média de idade de 63.1 anos ($dp=11.3$; $min=34$ e $max=87$) e com uma média de 9.7 anos de escolaridade ($dp=4.6$; $min=2$ e $max=20$).

2. Instrumentos e medidas

Neste estudo serão analisados os resultados obtidos pelos participantes em dois instrumentos: a Escala de Depressão Geriátrica- GDS (Sheikh e Yesavage, 1986; versão Portuguesa, Hospital Magalhães Lemos) e o Teste de Aprendizagem Verbal de Califórnia- CVLT (Delis, Kramer, Kaplan e Ober, 1987; versão Portuguesa, Ribeiro, 2007).

2.1. Escala de Depressão Geriátrica

A Escala de Depressão Geriátrica GDS (Yesavage et al., 1983) foi desenvolvida como um instrumento de triagem para detecção de depressão em idosos, concebido como uma escala de autoaplicação. Com este fim, a escala não tem itens que se refiram a sintomas somáticos nem a alterações do sono, por estes serem frequentes na população mais velha independentemente da presença ou ausência de depressão. Por outro lado, a escala tem itens que se referem a alterações cognitivas, como as alterações de memória que acompanham frequentemente as depressões na população mais velha. A escala original foi concebida com 30 itens seleccionados a partir de 100 itens inicialmente propostos por uma equipe de investigadores (Yesavage et al., 1983). Os autores tiveram uma particular atenção à formulação dos itens tentando que fossem de fácil compreensão e de fácil resposta para esta população alvo. Daí a opção pelo formato de resposta dicotómico, Sim/ Não. Apesar disto, alguns autores discutem a sua validade para detectar depressão em sujeitos com alguma deterioração cognitiva (Montorio e Izal, 1996). A escala original possui boas qualidades psicométricas (Cronbach $\alpha= .94$, discriminação=.56), existindo também na literatura muitas referências a traduções para várias línguas (mais de 30) igualmente com boas qualidades psicométricas como acontece com uma das traduções portuguesas (Pocinho, Farate, Dias, Lee e Yesavage, 2009).

Em 1986, Yesavage e Sheikh propuseram uma versão mais curta da escala, com 15 itens. Para a selecção dos 15 itens basearam-se no estudo original de validação, escolhendo os itens que melhor se correlacionavam com os sintomas de depressão avaliados pelos clínicos. Os resultados da

escala de 15 itens correlacionavam-se fortemente com os da escala original de 30 itens ($r = .84$). Outros autores também estudaram a correlação entre as duas formas, tendo alguns encontrado fortes correlações entre as duas formas (Leshner e Berryhill, 1994) e outros não (Alden, Austin e Sturgeon, 1989). Embora as versões reduzidas mais frequentes tenham 15 itens, têm surgido diversas versões reduzidas da escala com 15, 10, 4 e até de 1 item (Leshner e Berryhill, 1994; Osvaldo e Osvaldo, 1999). Também para esta versão curta, de 15 itens, existem evidências de limitações de validade, quando existe déficit cognitivo acentuado (Burke, Roccaforte e Wengel, 1991), embora posteriormente se tenha verificado que, na maioria dos casos de Doença de Alzheimer ligeira a moderada, o déficit cognitivo não impede a aplicação da escala (Feher, Larrabee e Crook, 1992).

A versão da GDS de 15 itens, utilizada neste trabalho, é uma tradução da equipe do Hospital Magalhães Lemos (Barreto, Leuschner, Santos e Sobral, 2008) que, tal como a original, mantém a simplicidade de aplicação, com frases pequenas e facilmente entendidas pelos pacientes de vários níveis educacionais (nos casos de analfabetismo os itens são lidos) como por exemplo: item 1- Está satisfeito com a sua vida?, item 3- Sente que a sua vida é vazia? ou item 12- Sente-se inútil?.

A escala é constituída por 15 itens de resposta dicotómica, Sim ou Não, aos quais são atribuídos os valores 0 ou 1. As respostas Sim dos itens 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 e 15, são cotadas com valor de 1, tal como as respostas Não dos itens 1, 5, 11 e 13. O resultado da escala é composto pelo somatório do total de alternativas escolhidas, pelo que o valor mínimo será zero, indicando ausência de sintomatologia depressiva e o valor máximo 15, indicando presença de sintomatologia depressiva sugestiva de depressão grave, na versão original.

Sendo uma escala de autoaplicação, em sujeitos letrados, é pedido aos sujeitos que respondam às questões da escala assinalando com uma caneta o Sim ou o Não na folha de respostas, consoante a forma como se sente no momento.

2.2. Teste de Aprendizagem Verbal de Califórnia

O *Califórnia Verbal Learning Test* CVLT (Delis et al., 1987) é uma prova de aprendizagem verbal desenvolvida para a avaliação de diferentes processos de memória. A sua estrutura torna-a particularmente apropriada para medir a aprendizagem e a recuperação de informação e as estratégias utilizadas durante a aquisição e a recuperação de informação. O facto de o material a aprender serem listas de 16 palavras (listas “supraspan”, ou seja, que ultrapassam a capacidade da memória de trabalho) com uma estrutura semântica (as palavras pertencem a 4 categorias diferentes

de uma lista de compras) permite avaliar de que forma os participantes utilizam esta estrutura semântica para facilitar a aquisição da lista durante a aprendizagem.

As duas listas de palavras utilizadas (Lista A e Lista B), são listas de compras constituídas por 16 palavras de 4 categorias semânticas diferentes. Para a lista A as categorias são frutas, ervas e temperos, vestuário e ferramentas. Para a Lista B as categorias são frutas, ervas e temperos, peixe e utensílios de cozinha. A Lista B é usada como lista de interferência, pois é também uma lista de compras, e duas das categorias são partilhadas com a lista A (fruta e ervas e temperos), embora com diferentes itens. O teste inicia-se com a apresentação oral de uma lista de compras, a Lista A, pelo examinador, que lê em voz alta as 16 palavras. À apresentação verbal da lista, segue-se a respectiva evocação, numa sequência de cinco tentativas consecutivas. Após cada leitura, é solicitada a repetição de todas as palavras da lista de que se lembre, sem se preocupar com a ordem pela qual as evoca (Lista A evocações A1 a A5). Após esta fase de aprendizagem da Lista A, o examinador lê uma segunda lista de compras, a Lista B e mais uma vez é pedido ao sujeito que repita todas as palavras de que se lembrar da lista B (Lista B). Após a evocação da Lista B pede-se ao sujeito que evoque as palavras da Lista A, sem voltar a ler a lista. A evocação é assim uma evocação livre (ICEL) após a interferência. A seguir explicita-se a natureza semântica da lista e apresenta-se cada uma das quatro categorias para que o sujeito diga quais as palavras da lista que pertencem àquela categoria (ICAS), com a instrução “Diga-me todas as palavras da Lista A que são ferramentas”. Após um intervalo de 20 minutos (durante os quais se devem evitar testes verbais que causem interferência na tarefa, pede-se ao sujeito que evoque a Lista A (ILEL), após o que se voltam a dar as ajudas semânticas para recuperação com pistas (ILAS). O teste termina com uma prova de Reconhecimento, constituída por uma lista de 44 palavras (16 alvos e 28 distractores) e é pedido ao sujeito que decida para cada uma das palavras que vai ouvir se esta estava ou não na lista A.

Os índices retirados da prova são, assim (Delis et al., 1987):

A1- número de palavras evocadas correctamente após a primeira apresentação da lista A.

A5- número de palavras evocadas correctamente após a quinta apresentação da lista A.

A tot- total de palavras correctamente evocadas após as cinco apresentações

B- número de palavras evocadas correctamente após apresentação da lista B.

Evocação Livre após Intervalo Curto (ICEL) - número de palavras da lista A evocadas correctamente após apresentação e evocação da lista B.

Evocação com Ajuda Semântica após Intervalo Curto (ICAS)- número de palavras correctamente evocadas após explicitação das 4 categorias semânticas.

Evocação Livre após Intervalo Longo (ILEL)- número de palavras da Lista A evocadas correctamente após um período de interferência de 20 minutos.

Evocação com Ajuda Semântica após Intervalo Longo (ILAS)- número de palavras da Lista A evocadas correctamente por explicitação das categorias semânticas após um período de interferência de 20 minutos.

Reconhecimento — Número de palavras da lista A correctamente reconhecidas na lista de reconhecimento.

Falsos positivos- Número de palavras da lista de reconhecimento incorrectamente reconhecidas como palavras da Lista A

Discriminação- medida de reconhecimento que considera os erros e os falsos reconhecimentos: $[1 - ((\text{falsos positivos} + \text{erros}) / 44)] * 100$.

Perseveraões- soma das perseverações produzidas em todas as evocações.

Intrusões em evocação livre- soma das intrusões produzidas em todas as evocações livres.

Intrusões em evocação com ajuda semântica- soma das intrusões produzidas nas evocações com ajuda semântica.

Interferência- percentagem de palavras evocadas na quinta apresentação da lista A, não evocadas na ICEL: $(A5 - ICEL) / A5 * 100$.

Esquecimento- percentagem de palavras evocadas na quinta apresentação da lista A, não evocadas na ILEL: $(A5 - ILEL) / A5 * 100$

As propriedades psicométricas da versão original do CVLT mostraram-se adequadas para a avaliação da aprendizagem e memória verbal (Delis et al., McCaffrey et al., Schmidt, citado por Spreen & Strauss, 1998). O valor de consistência interna referido (alfa de Cronbach) foi de .86 (Delis et al., 1987) e relativamente à fiabilidade temporal, foi obtido o valor de .90 com intervalo de um ano, o que indica uma boa estabilidade temporal (Spreen & Strauss, 1998). Os resultados do CVLT apresentam boas correlações com outras medidas de memória bem conhecidas, como as da Escala de Memória de Wechsler (WMS) e as do Teste de Evocação Selectiva de Buschke (Spreen & Strauss, 1998). O CVLT apresentou valores de sensibilidade e especificidade acima dos 90% para a distinção de DCL de sujeitos saudáveis (Rabin et al., 2009). Vários estudos anteriores mostraram que os resultados em provas de aprendizagem de listas de palavras são bons preditores de conversão para Doença de Alzheimer (Blackner et al., 2007; Maruff et al., 2004) e que o CVLT foi considerado

o melhor preditor de evolução para Demência em DCL, entre várias provas de memória (Silva et al. 2012).

Todos os índices descritos permitem distinguir o DCL de sujeitos normais sem perdas cognitivas (Ribeiro, Guerreiro e Mendonça, 2007), alguns com maior capacidade de discriminação (Greenaway et al., 2006), como o número de palavras correctamente evocadas ao longo das cinco apresentações da lista (Atotal) e o número de palavras evocadas espontaneamente, depois de 20 minutos (ILEL).

3. Procedimentos

O presente trabalho utilizou dados recolhidos previamente em diferentes estudos já realizados e ainda em curso, no Grupo de Demências do IMM (HSM). Para o efeito, foi pedida autorização ao Investigador Principal, Professor Doutor Alexandre de Mendonça e foram contactados os investigadores envolvidos nos vários projectos (Prof. Doutora Manuela Guerreiro, Prof. Doutora Dina Silva e Dr^a Sandra Ginó).

Nem todas as bases consultadas (duas bases com população clínica DCL e Depressão Major e duas de população saudável do ponto de vista neurológico) possuíam toda a informação necessária. Assim, para a base de DCL e para a base de sujeitos saudáveis foi necessário recolher as pontuações item por item diretamente no CVLT e na GDS. Todos os casos nas bases do IMM estão identificados por um número de processo, o que permite conhecer a sua localização. Dos processos consultados, foi retirada somente a informação já referida (as respostas a itens em instrumentos cuja pontuação total já estava inserida em bases de dados) e nenhuma informação que permita identificar o caso. Para o presente trabalho, os casos receberam um novo código que permite identificar a base original onde foram recolhidos.

4. Técnicas de análise de dados

4.1. Análise metrológica dos instrumentos GDS e CVLT

A análise das características dos instrumentos (GDS e CVLT) e dos seus itens foi efectuada no quadro da Teoria Clássica dos Testes (Abordagem Clássica) e no quadro da Teoria da Resposta ao Item (TRI) com o Modelo logístico de um parâmetro de Rasch.

De acordo com a Teoria Clássica, para cada instrumento foi avaliada a consistência interna através do cálculo do alfa de Cronbach e para os itens de cada instrumento foi avaliado o seu poder discriminativo, o seu contributo para a consistência interna e a sua dificuldade.

Para se poderem interpretar os resultados da análise segundo o Modelo de Rasch, foram avaliados os postulados para aplicação do modelo de forma a confirmar-se a unidimensionalidade, ou seja, a confirmação de que um conjunto de itens avaliados mede uma única e mesma dimensão ou traço latente. Posteriormente, foi feita a análise do ajustamento das medidas. Com esta análise foi avaliado até que ponto os dados se ajustam ao modelo de Rasch através da análise do *Infit* (*Information-weighted fit*) e do *Outfit* (*Outlier-sensitive fit*). Depois de confirmado o ajustamento dos dados ao modelo num grau aceitável analisaram-se as medidas dos itens e das pessoas. As medidas de itens são medidas da dificuldade dos itens e reflectem o grau de dificuldade ou de nível de expressão do construto de cada item numa escala *logit* com valores entre -5 e +5 unidades. As medidas das pessoas, são medidas da sua competência. Essas medidas reflectem a capacidade das pessoas no traço latente e são medidas na mesma escala *logit*, com valores entre -5 e +5 unidades. Para a determinação do melhor ponto de corte para a escala GDS foi feita uma análise da curva ROC na Amostra 2. Esta análise permite obter valores de sensibilidade e a especificidade para cada ponto de corte seleccionado e a determinação da *AUC* (*Area Under the Curve*).

4.2. Testes de hipóteses

Foram usadas estatísticas descritivas para caracterização das amostras quanto às variáveis demográficas, clínicas e neuropsicológicas. Para a caracterização das distribuições das variáveis foram usados testes para avaliar a normalidade das distribuições (Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk em amostras com $n < 50$) e a homogeneidade das variâncias (Levene). A comparação dos valores médios e das variâncias das variáveis entre amostras/subamostras foi feita através de estatísticas paramétricas, quando os pressupostos se cumpriam (teste T ou Anova), e não paramétricas, nas outras situações (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis). Na comparação entre dois ou mais grupos de um conjunto de variáveis intercorrelacionadas, como é o caso das medidas do CVLT, foi usado um método multivariado (MANOVA paramétrica ou não paramétrica). Na utilização da MANOVA levou-se em consideração o nível das variáveis analisadas em conjunto. Assim, para avaliar a existência de diferenças na distribuição das medidas do CVLT foram executadas duas MANOVAS; a) a primeira entrando com as medidas primárias A1, A5, B, ICEL, ICAS, ILEL, ILAS e Reconhecimento; b) a segunda com as medidas secundárias Atot,

Discriminação, Interferência e Esquecimento, que se obtêm a partir das primeiras. Para análise de distribuição de frequências foi usado o teste de χ^2 e para a análise de correlação o teste de rho de Spearman. Para os testes estatísticos considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$, excepto nos casos de comparações múltiplas em que foi utilizada uma correcção (Bonferroni).

Para a análise do tempo de conversão para demência em DCL foi usada uma análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, pois a conversão ocorre em momentos diferentes e existem casos para os quais não há dados de seguimento até ao fim do estudo (casos censurados). O tempo de sobrevivência foi calculado como o intervalo de tempo (anos) entre a avaliação inicial e a avaliação que conduziu ao diagnóstico de Demência. Para os pacientes que mantiveram o diagnóstico de DCL, o intervalo de tempo calculado foi o decorrido entre a avaliação inicial e a última avaliação. As curvas de grupos diferentes foram comparadas através da análise dos intervalos de confiança dos tempos de sobrevivência estimados e pela estatística Log rank.

Para a construção de curvas de aprendizagem do CVLT, e para a análise das diferenças nessas curvas, foi usado o programa GraphPadPrism 5 (GraphPad Software, Inc., San Diego, Calif., USA). Para a análise dos itens de acordo com a TRI foi utilizado o programa Winsteps 3.75 (Linacre, 2012). E para as restantes análises, utilizou-se o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 20).

IV Resultados

1. Estudo metrológico da GDS

Para o estudo das características metrológicas da escala GDS foi utilizada a Amostra 2, constituída por 889 sujeitos de três grupos diferentes, DCL, DM e sujeitos controlo A (ver III Metodologia 3.1.).

1.1. Teoria Clássica

A consistência interna da escala GDS mostrou-se elevada (Cronbach α estandardizado= .82). A análise do contributo de cada item para a consistência interna através do cálculo dos coeficientes alfa obtidos com a exclusão do item não detectou nenhum item cuja inclusão prejudique de forma relevante a consistência interna da escala (Quadro 1).

Quadro 1

GDS. Poder discriminativo e contributo para a consistência interna de cada item (N=889)

Itens	discriminação correlação item-total	α Cronbach* sem o item
GDS1	.56	.79
GDS2	.37	.81
GDS3	.57	.79
GDS4	.49	.80
GDS5	.48	.80
GDS6	.27	.81
GDS7	.55	.79
GDS8	.53	.79
GDS9	.34	.81
GDS10	.30	.81
GDS11	.32	.81
GDS12	.40	.80
GDS13	.38	.80
GDS14	.49	.80
GDS15	.41	.80

* α Cronbach para a escala completa=.82

O poder discriminativo dos itens é considerado adequado, com todas as correlações do item com o total superiores ou muito próximas de .30 (Quadro 1). A média das correlações entre itens foi de .23 e os valores variaram entre um mínimo de .14 e um máximo de .5 mostrando que existe alguma independência entre os itens.

A análise das respostas cotadas com a pontuação "1" não nos permite avaliar a dificuldade dos itens no sentido estrito uma vez que a GDS não é um teste de avaliação de capacidade e sim uma escala que pretende medir o traço latente da intensidade de sintomas depressivos. Neste sentido, a análise das respostas cotadas, no sentido da presença da queixa/sintoma, permite avaliar a capacidade de cada item para detectar a queixa em cada um dos grupos. Como se pode ver no Quadro 2 da análise das respostas totais da Amostra 2 e do grupo controlo, nenhum item pode ser considerado “fácil” pois nenhum foi respondido afirmativamente por mais de 50% dos casos. A distribuição de frequências de resposta foi diferente entre os grupos clínicos e o grupo de controlo.

Quadro 2

GDS. Comparação das respostas cotadas com 1 em cada subgrupo da Amostra 2: DCL(N=188), grupo controlo (N=667) e DM (N=34)

Itens	<u>Amostra 2</u> n (%)	DCL n (%)	Controlo n (%)	DM n (%)	<i>X</i>	sig
GDS1	228 (25.6)	49 (26.1)	146 (21.9)	33 (97.0)	91.49	**
GDS2	419 (47.1)	75 (39.9)	315 (47.2)	29 (85.2)	21.88	**
GDS3	334 (37.5)	50 (26.6)	254 (38.1)	30 (88.2)	44.33	**
GDS4	220 (24.7)	86 (45.7)	110 (16.5)	24 (70.6)	105.09	**
GDS5	370 (41.6)	59 (31.4)	282 (42.3)	29 (85.2)	32.73	**
GDS6	426 (47.9)	91 (48.4)	310 (46.5)	25 (73.5)	8.32	**
GDS7	185 (20.8)	44 (23.4)	112 (16.8)	29 (82.9)	89.14	**
GDS8	309 (34.7)	54 (28.7)	227 (34.0)	34 (100)	34.78	**
GDS9	232 (26.1)	67 (35.6)	139 (20.8)	26 (76.4)	60.62	**
GDS10	258 (29.0)	124 (66.0)	112 (16.8)	22 (64.7)	192.52	**
GDS11	25 (2.8)	6 (3.2)	10 (1.5)	9 (26.4)	71.55	**
GDS12	84 (9.4)	19 (10.1)	52 (7.8)	13 (38.2)	33.63	**
GDS13	190 (21.3)	72 (38.3)	93 (13.9)	25 (73.5)	106.23	**
GDS14	107 (12.0)	19 (10.1)	67 (10.0)	21 (61.8)	79.29	**
GDS15	123 (13.8)	25 (13.3)	79 (11.8)	19 (55.9)	50.34	**

X, Pearson Chi Quadrado. ** p<.001

A maioria dos itens é cotada com "1" por menos de 25% dos casos do grupo controle (itens 1,4,7,10,11,12,13,14,15). No grupo controle, os itens cotados com "1" por mais participantes ($\approx 45\%$), foram os itens 2, 5 e 6. No grupo de DCL o único item cotado com "1" por mais de 50% dos casos foi o item 10- Sente que tem mais problemas com a sua memória do que a maioria das outras pessoas?, que foi respondido afirmativamente por uma percentagem igualmente alta de deprimidos, ao contrário do que ocorreu no grupo controle. Assim, mais de 60% dos casos de DCL e de DM sentem que têm problemas com a sua memória. No grupo com DM, os únicos itens cotados por menos de 50% do grupo foram os itens 11-Pensa que é bom estar vivo? e 12- Sente-se inútil?, mas que ainda assim distinguem bem os três grupos, pois o número de participantes dos outros grupos que cotou "1" nesses itens foi muito reduzido, em particular no item 11.

Para obter um ponto de corte na escala GDS com uma boa sensibilidade (probabilidade de o teste identificar como positivos as pessoas com depressão) e especificidade (probabilidade de o teste identificar como negativo as pessoas que não têm depressão) foi feita uma análise da curva ROC obtida com os valores totais da escala GDS na amostra do estudo metrológico (Amostra 2).

Quadro 3

GDS. Curva ROC: Resultados de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte (N=889)

Ponto de corte	Sensibilidade	1-Especificidade
.50	1.00	.868
1.50	1.00	.691
2.50	1.00	.557
3.50	.971	.454
4.50	.943	.354
5.50	.886	.265
6.50	.800	.200
7.50	.743	.125
8.50	.714	.069
9.50	.686	.042
10.50	.600	.028
11.50	.429	.019
12.50	.286	.009
13.50	.200	.001
14.50	.114	.000

Como critério, foi usado o diagnóstico clínico de depressão do grupo descrito como DM. Esta análise permite obter valores de sensibilidade e de especificidade para cada ponto da escala e a determinação da *Area Under the Curve* (AUC) dá-nos a capacidade do teste classificar correctamente os casos com e sem depressão. Pela análise do Quadro 3, verifica-se que o ponto 5.5, usado como ponte de corte (5/6), possui uma sensibilidade (88.6%) e uma especificidade (73.5%) bastante altas e equilibradas. A área sob a curva foi de 0.913 ($>.9$) o que significa que a capacidade da GDS (através da pontuação total) classificar correctamente os sujeitos com e sem depressão é excelente (curva em Anexo 2.1.). Em função deste resultado, o ponto de corte escolhido para considerar a presença de sintomatologia depressiva relevante foi o 5/6.

1.2. Teoria da Resposta ao Item. Modelo de Rasch.

A confirmação da unidimensionalidade, por ser um dos postulados do modelo utilizado, o Modelo de Rasch, constituiu o primeiro passo de análise, indispensável à subsequente interpretação dos resultados. A unidimensionalidade foi avaliada através da análise do ajustamento dos resultados esperados e obtidos e pela análise da variância não explicada pelo modelo (análise de contrastes). Com essa análise pretende-se verificar se existem outras fontes sistemáticas de variância, para além do traço medido, que possam ser consideradas como outras dimensões latentes. Assim, verifica-se se emerge da variância residual (aquela que não é explicada pelo factor do modelo) um factor latente que explique uma proporção significativa dessa variância, o qual poria em causa a unidimensionalidade da medida. Considera-se que o valor do primeiro contraste (o primeiro factor latente da variância residual) deve ser inferior a 2.0 (Linacre, 2012). Os resultados do Quadro 4 mostram que os valores de variância encontrados são muito próximos dos esperados pelo modelo e, embora a percentagem de variância não explicada pelo modelo seja cerca de 67%, o valor de variância do primeiro contraste é 1.8, que é inferior a 2.0. Os resultados não inviabilizam o pressuposto da unidimensionalidade.

Ajustamento ao modelo de Rasch

As medidas de ajustamento ao modelo avaliam até que ponto os dados obtidos estão ajustados ao Modelo de Rasch e permitem detectar itens e sujeitos que não se comportam como se

esperaria, se estivessem ajustados ao modelo.¹ No Quadro 5 pode ver-se que os valores médios de MNSQ *Infit* e *Outfit* dos itens e dos sujeitos são todos próximos de 1, ou seja, entre 0.5 e 1.5, tal como é esperado quando os dados se ajustam bem ao modelo. O índice *Outfit* dos itens tem um valor máximo superior a 1.5 evidenciando que existem itens em que o padrão de respostas foi inesperado em relação ao esperado pelo modelo. A análise dos resultados mostra que existe um único item desajustado, o item 6-Tem medo que lhe vá acontecer alguma coisa de mal?. O MNSQ máximo do *Infit* e do *Outfit* dos sujeitos é igual ou superior a 2 (MNSQ máximo do *Outfit*= 9.90) o que significa que existem sujeitos que não se comportam como esperado pelo modelo. O número de *outliers* é, no entanto, inferior a 10%, o que é considerado aceitável. É então possível afirmar que a maioria dos itens e dos sujeitos estão ajustados ao modelo (Quadro 5).

Quadro 4

GDS. Análise de Rasch: análise da variância explicada e do primeiro contraste (N=889)

Variância	GDS Observada	GDS Esperada
Total	100% 22.4	100%
Explicada	33.0% 7.4	33.5%
Pessoas	13.3% 3.0	13.5%
Itens	19.8% 4.4	20.0%
Não explicada	67.0% 15.0	66.5%
1º contraste	1.8	

Para avaliar o ajustamento da dificuldade dos itens em relação à competência dos sujeitos, pode comparar-se os valores médios das medidas dos itens e das pessoas (Quadro 6). A competência máxima dos sujeitos é superior à dificuldade máxima dos itens mas a dificuldade média dos itens é superior à competência média dos sujeitos (Quadro 6). Pode dizer-se que a distribuição dos itens não acompanha a distribuição dos sujeitos nos níveis mais altos do construto

¹ *Infit* (*Information-weighted fit*) é uma medida mais sensível a respostas inesperadas em itens próximos do nível de medida das pessoas e *Outfit* (*Outlier-sensitive fit*) que é uma medida de ajustamento mais sensível a respostas inesperadas a itens afastados do nível de medida das pessoas. Usou-se como critério para a interpretação destes índices que os valores *MNSQ* (*Mean square*) de *Infit* e *Outfit* devem ser próximos de 1 para se considerar que traduzem ajustamento.

depressão. Esta relação é mais evidente no gráfico de medidas conjuntas de sujeitos e itens (Anexo 2.2.).

Quadro 5

GDS. Análise de Rasch: Índices de ajustamento ao modelo (N=889)

		MNSQ (Mean Square)				
GDS		Média	dp	Máx.	>1.5 F(%)	>2.0 F(%)
Itens (15) ^c	<i>Infit a</i>	0.99	0.15	1.29		
	<i>Outfit b</i>	0.96	0.31	1.72	1 (0)	
Sujeitos	<i>Infit a</i>	1.00	0.24	2.00	22(2)	
	<i>Outfit b</i>	0.96	0.81	9.90	21(4)	19(2)

a Infit= inlier-pattern-sensitive fit statistic; b outfit= outlier-sensitive fit statistic; c=número de itens

Sendo o nível de dificuldade de um item o valor da competência dos indivíduos a partir do qual têm mais hipóteses de acertar do que errar o item, no gráfico é evidente a “dificuldade” de itens como o 11 (“Pensa que é bom estar vivo?”), 12 (“Sente-se inútil?”), 14 (“Sente que a sua situação é desesperada?”) e 15 (“Sente que a situação da maioria das pessoas é melhor que a sua?”) comparando-a com o nível médio dos sujeitos. Estes serão itens particularmente úteis para a detecção de sintomatologia depressiva grave pois só sujeitos com um nível superior a um desvio padrão acima da média no construto, cotam positivamente nestes itens. Também é visível no mesmo gráfico que a distribuição dos itens ao longo da escala de dificuldade não é homogênea, pois existe um maior número de itens de dificuldade média e abaixo da média do que acima da média. Mais ainda, a distância em dificuldade entre os itens 12 e 11 é muito marcada sem que exista nenhum item para avaliar os níveis do construto nesse intervalo. Por outro lado, no mesmo gráfico, fica claro que os itens 2, 5 e 6 são os itens com menor nível de “dificuldade” (Anexo 2.2; Quadro 7).

Ordenação dos itens

A análise TRI segundo o modelo de Rasch permite classificar numa mesma escala *logit*, a dificuldade dos itens de uma prova e a competência ou nível no construto latente dos sujeitos de uma amostra. A análise da dificuldade relativa de cada um dos itens permite uma melhor compreensão do instrumento e pode ser utilizada para equilibrar o instrumento, por exemplo, em relação à ordenação dos itens.

Quadro 6

GDS. Análise de Rasch: Estatísticas descritivas das pontuações na escala logit. (N=889)

GDS	Estatísticas das pontuações (logits)				
	Min	Max	média	dp	EPM
Itens (15)a	-1.63	3.19	0	1.24	0.11
Sujeitos	-4.42	4.82	-1.7	1.68	0.74

a= número de itens

No Quadro 7 apresentam-se os itens ordenados por ordem crescente da expressão do traço latente que medem, de acordo com a medida *logit* de dificuldade. Os resultados são muito idênticos quando se retira o grupo de DM pelo que se apresenta a ordenação com base na análise de toda a amostra.

Quadro 7

GDS. Análise de Rasch: Ordenação dos itens por pontuação de dificuldade na escala logit (N=889)

Itens	6	2	5	3	8	10	9	1	4	13	7	15	14	12	11
Medida	-1.63	-1.58	-1.24	-0.98	-0.80	-0.41	-0.20	-0.16	-0.10	0.17	0.22	0.90	1.12	1.48	3.19

Análise DIF (Differential Item Functioning) ou sensibilidade diferencial.

Para detectar possíveis diferenças na sensibilidade dos itens para cada um dos sexos e para cada um dos grupos de diagnóstico, analisou-se a diferença da medida DIF para cada item da GDS, através do valor de contraste DIF e da probabilidade associada. Assim consideram-se relevantes diferenças na dificuldade dos itens, ou contraste DIF, superiores ou iguais a 0.5 e consideram-se significativas diferenças com uma probabilidade associada inferior a .05 (a estatística usada nesta comparação é o t de Rasch-Welch).

Na amostra deste estudo metrológico está incluído um grupo de 34 sujeitos com depressão, todos do sexo feminino. Existe portanto, uma interacção entre o diagnóstico e o género que poderia contaminar os resultados da análise diferencial. Por esse motivo, a análise da sensibilidade diferencial dos itens da escala GDS ao género foi feita na amostra completa (Amostra 2) e repetida na amostra depois de retirados os casos de depressão. A descrição diz respeito à análise na amostra completa, pois o padrão e os níveis de significância não diferiram nas duas amostras. Os itens da

GDS que se comportam de forma diferente nos homens e nas mulheres são o 3, o 8 e o 10. O item 10- Sente que tem mais problemas com a sua memória do que a maioria das outras pessoas?, é o que apresenta maior sensibilidade diferencial entre os sexos sendo mais “fácil”, isto é, sendo menos expressivo do traço latente, para os homens. Os itens 3- Sente que a sua vida é vazia? e 8- Sente-se muitas vezes desamparado?, são mais “fáceis” para as mulheres, ou seja, são menos expressivos da presença de depressão (Anexo 2.3.).

Para verificar se existem diferenças na sensibilidade diferencial dos itens da GDS para cada um dos grupos foi feita a análise dos contrastes dos DIF entre os 3 grupos. Quando avaliados os contrastes das medidas DIF entre DCL e controlos, os itens que apresentam sensibilidade diferencial são: 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10 e 13. Os itens 2, 3, 5 e 8 manifestam-se mais facilmente no grupo controlo que no grupo DCL. Os itens 4, 9, 10 e 13, manifestam-se mais facilmente no grupo DCL. Quando se compara a sensibilidade diferencial dos itens aos grupos DCL e DM verifica-se que os itens 1, 3, 4, 6, 7 e 10 apresentam medidas de contrastes relevantes e significativas. Os itens 1, 3 e 7 manifestam-se mais facilmente no grupo com depressão e os itens 4, 6 e 10 manifestam-se mais facilmente no grupo DCL. Os únicos itens que possuem sensibilidade diferencial para os grupos DM e controlos são o 1, 6 e o 7, com os itens 1 e 7 a mostrarem-se mais “fáceis” no grupo de DM e o item 6 a mostrar-se mais “fácil” no grupo controlo (Anexo 2.4.).

2. Estudo Metrológico do CVLT

Para o estudo das características metrológicas do teste CVLT foi utilizada a Amostra 3 constituída por 230 sujeitos de três grupos diferentes, DCL, DM e sujeitos controlo B (ver III Metodologia 3.1.).

2.1. Teoria Clássica

Os resultados nas várias evocações do CVLT mostraram valores de consistência interna muito diversos (Cronbach α estandardizado mínimo = .33 e máximo=.86; Quadro 8). Existe um aumento na consistência interna ao longo dos ensaios (exceptuando o ensaio B em que a lista é diferente). As intercorrelações médias são baixas (<.30) em todos os ensaios embora aumentem ao longo dos ensaios.

A análise do contributo de cada item para a consistência interna não detectou itens cuja inclusão prejudique a consistência interna dos resultados dos vários ensaios com a lista A ou com a Lista B. O poder discriminativo dos itens é considerado baixo para todos os itens no 1º ensaio mas vai também aumentando ao longo dos ensaios para a maioria dos itens (Quadro 9).

Quadro 8

CVLT. Consistência interna e valores médios, mínimos e máximos de correlação inter-itens para cada ensaio (N=230)

Ensaio	Consistência Cronbach α	Correlação Inter-itens		
		Média	Mínimo	Máximo
A1	.33	.03	-.18	.36
A2	.59	.08	-.22	.31
A3	.65	.10	-.09	.38
A4	.66	.11	-.13	.30
A5	.71	.13	-.12	.36
B	.41	.04	-.22	.35
ICEL	.81	.21	.03	.37
ILEL	.84	.25	.06	.40
R	.86	.27	.04	.50

A1, A2, A3, A4 e A5- evocações espontâneas da Lista A durante a aprendizagem. B- evocação espontânea da Lista B. ICEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo curto. ILEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo longo. R- reconhecimento da Lista A após intervalo longo.

Quadro 9

CVLT. Poder discriminativo (correlação item-total) e contributo para a consistência interna (α Cronbach sem o item) de cada item em cada ensaio da Lista A (N=230)

Itens	A1		A2		A3		A4		A5		ICEL		ILEL		R	
	item - total r	α if delet ed	item - total r	α if delet ed	item - total r	α if delet ed	item - total r	α if delet ed	item - total r	α if delet ed	item - total r	α if delet ed	item - total r	α if delet ed	item - total r	α if delet ed
Berbequim	0.17	0.29	0.19	0.58	0.22	0.64	0.22	0.66	0.20	0.71	0.38	0.80	0.53	0.83	0.65	0.83
Ameixas	0.12	0.30	0.13	0.59	0.21	0.64	0.16	0.67	0.20	0.71	0.29	0.81	0.37	0.83	0.45	0.83
Colete	0.17	0.29	0.27	0.57	0.28	0.63	0.28	0.65	0.21	0.71	0.35	0.81	0.41	0.83	0.50	0.83
Salsa	0.29	0.24	0.30	0.56	0.21	0.64	0.35	0.65	0.42	0.69	0.28	0.81	0.41	0.83	0.51	0.83
Uvas	0.03	0.33	0.28	0.57	0.25	0.64	0.30	0.65	0.41	0.69	0.45	0.80	0.55	0.83	0.57	0.83
Colorau	0.13	0.30	0.36	0.55	0.21	0.64	0.24	0.66	0.34	0.70	0.40	0.80	0.42	0.83	0.49	0.83
Casaco	0.11	0.30	0.31	0.56	0.28	0.63	0.32	0.65	0.38	0.69	0.36	0.80	0.47	0.83	0.49	0.83
Serrote	0.12	0.30	0.35	0.55	0.39	0.62	0.33	0.65	0.38	0.69	0.50	0.80	0.46	0.83	0.52	0.83
Louro	0.04	0.32	0.15	0.59	0.30	0.63	0.30	0.65	0.40	0.69	0.40	0.80	0.38	0.83	0.45	0.84
Tangerinas	0.01	0.34	0.26	0.57	0.30	0.63	0.34	0.65	0.30	0.70	0.38	0.80	0.46	0.83	0.48	0.83
Enxada	0.12	0.30	0.22	0.58	0.35	0.62	0.50	0.62	0.41	0.69	0.49	0.80	0.50	0.83	0.52	0.83
Blusa	0.16	0.29	0.18	0.59	0.31	0.63	0.26	0.66	0.31	0.70	0.48	0.80	0.48	0.83	0.50	0.83
Canela	0.04	0.35	0.12	0.60	0.21	0.64	0.17	0.67	0.30	0.70	0.48	0.80	0.45	0.83	0.37	0.84
Damascos	0.17	0.28	0.28	0.60	0.30	0.63	0.36	0.64	0.41	0.70	0.48	0.80	0.43	0.83	0.53	0.83
Alicate	0.01	0.34	0.05	0.57	0.11	0.65	0.30	0.68	0.13	0.72	0.34	0.80	0.43	0.83	0.26	0.85
Meias	0.01	0.35	0.05	0.60	0.19	0.64	0.20	0.66	0.20	0.71	0.54	0.80	0.52	0.83	0.40	0.84

A1, A2, A3, A4 e A5- evocações espontâneas da Lista A durante a aprendizagem. B- evocação espontânea da Lista B. ICEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo curto. ILEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo longo. R- reconhecimento da Lista A após intervalo longo.

A partir do ensaio A3 mais de metade dos itens apresenta poder discriminativo superior a .30 mas nunca superior a .41. Para os primeiros três itens e para os últimos dois as discriminações são mais baixas para os 5 ensaios (Quadro 9).

Na lista B, o item Baunilha é o único que baixa, embora ligeiramente, o Alpha. As correlações bisseriais dos itens da Lista B com o total, são baixas e semelhantes às do primeiro ensaio com a lista A1 (Quadro 10).

Quadro 10

CVLT. Poder discriminativo (correlação item-total) e contributo para a consistência interna (α Cronbach sem o item) de cada item da Lista B (N=230)

Lista B	item-total r	α if deleted
Torradeira	.14	.37
Cerejas	.24	.34
Pescada	.22	.34
Hortelã	.25	.36
Ananás	.14	.37
Espátula	.16	.37
Oregãos	.19	.36
Solha	.12	.38
Coentros	.18	.36
Limões	.08	.39
Bacalhau	.13	.37
Tacho	.18	.36
Pêssegos	-.01	.41
Salmão	.13	.37
Baunilha	-.10	.44
Tigela	.00	.41

Dificuldade dos itens

Como se pode ver pelos resultados do Quadro 11 a taxa de sucesso na evocação de cada palavra da lista vai aumentando ao longo dos ensaios. Em A3, já só dois itens têm percentagens de sucesso inferiores a 50% (Louro e Enxada). O item Berbequim destaca-se claramente de todos os outros, pois o sucesso na sua evocação está sempre acima dos 80%. Nesta análise o item com percentagens de evocações correctas mais baixas é o Louro.

Quadro 11

CVLT. Dificuldade dos itens da Lista A. Evocações correctas de cada item (%) em cada ensaio (N=230)

Itens	A1	A2	A3	A4	A5	ICEL	ILEL	R
Berbequim	87.0	84.8	83.9	87.8	91.7	80.9	82.9	96.5
Ameixas	63.5	64.3	67.0	58.7	64.3	51.1	51.8	84.6
Colete	17.8	48.7	57.0	59.6	62.2	59.8	56.6	88.9
Salsa	32.6	53.9	57.4	66.5	71.3	60.7	67.1	92.5
Uvas	27.8	58.3	71.3	68.3	76.1	63.8	67.1	89.5
Colorau	33.5	55.7	62.6	62.2	69.6	47.2	51.8	86.8
Casaco	32.6	51.7	66.1	64.3	70.9	70.7	73.7	91.7
Serrote	33.5	53.0	60.4	68.3	70.0	55.9	57.0	87.3
Louro	16.1	30.4	40.0	51.3	55.2	41.5	39.9	75.4
Tangerinas	18.3	37.0	52.6	63.0	62.6	51.5	52.2	84.6
Enxada	24.3	34.3	46.1	50.4	58.3	48.9	48.7	86.0
Blusa	26.5	45.2	60.4	62.6	67.0	55.0	60.5	86.8
Canela	32.2	42.6	53.0	56.1	62.6	43.2	41.2	75.9
Damascos	24.3	39.1	55.7	65.2	68.7	46.7	43.9	87.3
Alicate	54.8	68.7	74.3	74.3	76.5	40.6	43.9	77.6
Meias	47.4	69.6	73.0	78.3	80.0	45.0	51.8	76.8

A1, A2, A3, A4 e A5- evocações espontâneas da Lista A durante a aprendizagem. B- evocação espontânea da Lista B. ICEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo curto. ILEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo longo. R- reconhecimento da Lista A após intervalo longo.

A análise da média das somas, por item, das cinco evocações da fase de aprendizagem na Amostra 3 revela um efeito de primazia e de recência para os primeiros e últimos dois itens,

respectivamente (Quadro 12). Os grupos clínicos (DCL e DM) não parecem beneficiar tanto do efeito de primazia quanto o grupo de controlo, mas os três grupos beneficiam do efeito de recência (Quadro 12).

Quadro 12

CVLT. Valor médio da soma das evocações de cada palavra ao longo das cinco evocações da Lista A ($\Sigma A1A5$) para a Amostra 3 ($N=230$) e para cada subgrupo, DCL ($N=83$), DM ($N=34$) e grupo controlo ($N=113$)

$\Sigma A1A5$	Amostra 3 Total	DCL	Deprimidos	Controlo
Berbequim	4.36	4.03	4.00	4.69
Ameixas	3.18	2.68	2.76	3.66
Colete	2.46	1.89	1.85	3.05
Salsa	2.83	1.91	2.82	3.49
Uvas	3.03	2.42	2.82	3.53
Colorau	2.84	1.99	3.15	3.37
Casaco	2.86	2.20	2.67	3.98
Serrote	2.86	1.96	2.50	3.61
Louro	1.93	0.85	2.03	2.69
Tangerinas	2.33	1.47	2.23	3.00
Enxada	2.13	1.09	1.70	3.02
Blusa	2.61	1.87	2.59	3.17
Canela	2.46	2.00	2.29	2.85
Damascos	2.53	1.53	2.53	3.27
Alicate	3.49	3.29	3.56	3.62
Meias	3.48	3.19	4.00	3.54

2.2. Teoria da Resposta ao Item. Modelo de Rasch

A análise das medidas de variância mostram que os valores encontrados são semelhantes aos esperados pelo modelo (Quadro 13). A percentagem de variância não explicada pelo modelo está entre 70% e 80% do total, mas o valor do primeiro contraste (factor/traço que explica a maior parcela da variância restante) é inferior a 2.0 em todos os ensaios, não violando o pressuposto da unidimensionalidade.

Quadro 13

CVLT. Análise de Rasch: análise da variância explicada e do primeiro contraste (N=230)

Variância										
Ensaio	Total	Explicada		Pessoas		Itens		Não Explicada		1º Contraste
	Obs	Obs	Esp	Obs	Esp	Obs	Esp	Obs	Esp	Obs
A1 %	20.6	22.3 4.6	22.5	5.5 1.1	5.6	16.8 3.5	16.9	77.7 16.0	77.5	1.9
A2 %	20.2	20.7 4.2	20.6	7.8 1.6	7.7	13.0 2.6	12.9	79.3 16	79.4	1.9
A3 %	20.1	20.5 4.1	20.5	9.3 1.9	9.2	11.2 2.3	11.2	79.5 16	79.5	1.7
A4 %	19.9	19.7 3.9	19.6	9.2 1.8	9.2	10.5 2.1	10.4	80.3 16	80.4	1.5
A5 %	20.7	22.5 4.7	22.5	11.4 2.4	11.4	11.1 2.3	11.1	77.5 16	77.5	1.7
B %	20.9	23.6 4.9	23.9	5.5 1.2	5.6	18.1 3.8	18.3	76.4 16	76.1	1.9
ICEL %	21.9	27.1 5.9	26.9	14.0 3.1	13.9	13.1 2.9	13.0	72.9 16	73.1	1.5
ILEL %	22.1	27.7 6.1	27.7	14.3 3.2	14.3	13.4 3.0	13.4	72.3 16	72.3	1.6
R %	19.8	19.2 3.8	19.5	11.3 2.2	11.4	7.9 1.6	8.1	80.8 16.0	80.5	1.5

Ajustamento ao modelo de Rasch

As medidas de ajustamento ao modelo avaliam até que ponto os dados obtidos estão ajustados ao Modelo de Rasch. No Quadro 14 pode ver-se que os valores médios de MNSQ *Infit* e *Outfit* dos itens e dos sujeitos são todos próximos de 1, tal como é esperado quando os dados se ajustam bem ao modelo. Os índices *Outfit* dos itens têm valores máximos inferiores a 1.5 evidenciando que os itens se encontram todos ajustados ao modelo. Quanto ao ajustamento dos sujeitos o cálculo do valor máximo do *Outfit* de cada escala é sempre superior a 1.5 sugerindo a presença de casos desajustados ao modelo. O número de casos desajustados nunca atinge, contudo, os 10% da amostra, pelo que se considera que a maioria dos resultados dos sujeitos estão ajustados ao modelo.

Quadro 14

CVLT. Análise de Rasch: Índices de ajustamento ao modelo para cada ensaio (N=230)

			MNSQ (Mean Square)				
Ensaio			Média	dp	Máx.	>1.5 F(%)	>2.0 F(%)
A1	Itens (16)a	<i>Infit</i>	1.00	0.06	1.09		
		<i>Outfit</i>	0.99	0.11	1.23		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.23	1.70	3 (1)	
		<i>Outfit</i>	0.99	0.34	2.84	15 (6)	2 (0)
A2	Itens (16)a	<i>Infit</i>	1.00	0.06	1.13		
		<i>Outfit</i>	1.01	0.11	1.34		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.16	1.54		
		<i>Outfit</i>	1.01	0.27	2.55	1 (0)	
A3	Itens (16)a	<i>Infit</i>	1.00	0.05	1.12		
		<i>Outfit</i>	0.99	0.07	1.15		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.13	1.38		
		<i>Outfit</i>	0.99	0.24	1.98	5 (2)	
A4	Itens (16)a	<i>Infit</i>	1.00	0.09	1.20		
		<i>Outfit</i>	1.01	0.14	1.38		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.10	1.34		
		<i>Outfit</i>	1.01	0.33	4.97	5 (2)	
A5	Itens (16)a	<i>Infit</i>	1.00	0.09	1.15		
		<i>Outfit</i>	0.94	0.15	1.35		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.10	1.29	2 (0)	
		<i>Outfit</i>	0.99	0.29	3.48	9 (4)	2 (0)
B	Itens (16)a	<i>Infit</i>	1.00	0.07	1.18		
		<i>Outfit</i>	0.98	0.14	1.22		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.25	1.73	5 (2)	
		<i>Outfit</i>	0.98	0.41	3.09	19 (8)	4 (2)
ICEL	Itens (16)a	<i>Infit</i>	1.00	0.10	1.19		
		<i>Outfit</i>	1.01	0.16	1.40		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.13	1.34		
		<i>Outfit</i>	1.01	0.28	2.60	8 (3)	2(0)
ILEL	Itens (16)a	<i>Infit</i>	1.00	0.07	1.12		
		<i>Outfit</i>	0.99	0.14	1.22		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.14	1.44		

			MNSQ (Mean Square)				
R	Itens (16)a	<i>Outfit</i>	0.99	0.32	2.66	12 (5)	5 (2)
		<i>Infit</i>	0.99	0.08	1.22		
		<i>Outfit</i>	0.96	0.21	1.59		
	Sujeitos	<i>Infit</i>	1.00	0.13	1.39		
		<i>Outfit</i>	0.96	0.49	3.75	10 (4)	4 (2)

a= número de itens. A1, A2, A3, A4 e A5- evocações espontâneas da Lista A durante a aprendizagem. B- evocação espontânea da Lista B. ICEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo curto. ILEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo longo. R- reconhecimento da Lista A após intervalo longo.

No Quadro 15 pode constatar-se que o nível de competência média dos sujeitos foi inferior à dificuldade dos itens em A1 mas que foi aumentando de A1 para A5, com a repetição da lista. A competência média da amostra para a evocação da lista B é menor que a da primeira evocação da lista A (A1) traduzindo um possível (e intencional) efeito de interferência. A competência média da evocação livre após intervalo longo (ILEL) foi maior que a da evocação livre após interferência (ICEL). Para a maioria das evocações, o valor médio da capacidade dos sujeitos foi próximo do valor da dificuldade dos itens, pelo que esta prova, com estes itens, parece ajustada à capacidade desta amostra. O nível de competência máxima da amostra foi superior ao nível de dificuldade máxima dos itens em todas as escalas, excepto na evocação da Lista B (ver Anexo 3).

Quadro 15

CVLT. Análise de Rasch: Estatísticas descritivas das pontuações na escala logit, para cada ensaio da Lista A e B (N=230)

		Estatísticas das pontuações (<i>logits</i>)				
Ensaio		Min	Max	média	dp	EPM
A1	Itens (16)a	-2.82	1.13	0.00	0.97	0.16
	sujeitos	-3.21	1.70	-0.69	0.75	0.61
A2	Itens (16)a	-1.82	1.09	0	0.72	0.15
	sujeitos	-2.14	2.90	0.14	0.89	0.57
A3	Itens (16)a	-1.36	1.07	0.00	0.58	0.15
	sujeitos	-1.57	2.84	0.59	0.99	0.60
A4	Itens (16)a	-1.54	0.76	0.00	0.55	0.16
	sujeitos	-1.56	2.82	0.75	0.99	0.61

Estatísticas das pontuações (<i>logits</i>)						
A5	Itens (16)a	-1.82	0.81	0.00	0.60	0.17
	sujeitos	-1.57	2.83	0.95	1.04	0.63
B	Itens (16)a	-1.92	1.80	0.00	1.01	0.17
	sujeitos	-3.14	1.75	-0.91	0.80	0.62
ICEL	Itens (16)a	-1.80	0.76	0.00	0.66	0.16
	sujeitos	-2.93	2.86	0.27	1.24	0.61
ILEL	Itens (16)a	-2.03	0.95	0.00	0.77	0.17
	sujeitos	-3.01	2.91	0.48	1.24	0.63
R	Itens (16)a	-2.64	1.12	0.00	0.91	0.26
	sujeitos	-3.12	2.99	1.97	0.96	0.79

a= número de itens. A1, A2, A3, A4 e A5- evocações espontâneas da Lista A durante a aprendizagem. B- evocação espontânea da Lista B. ICEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo curto. ILEL- evocação livre ou espontânea da Lista A após intervalo longo. R- reconhecimento da Lista A após intervalo longo.

Análise DIF (*Differential Item Functioning*).

Ao longo das várias evocações, alguns itens mostraram consistentemente sensibilidade diferencial para o gênero. Assim, o item Colete foi mais fácil para os homens ao longo da aprendizagem (A1 a A5) e na evocação espontânea após interferência (ICEL). O item Blusa foi mais fácil para as mulheres em A1-A3, ICEL e ILEL. O item Alicate foi mais fácil para os homens em ICEL e ILEL.

Não existe nenhum item sistematicamente mais fácil ou mais difícil para um grupo clínico ao longo de toda a prova. Os itens de baixa frequência do centro da lista, Louro e Enxada, foram mais difíceis para o grupo DCL. Os itens do fim da lista, Alicate e Meias, foram mais fáceis para o grupo DCL (ver gráficos de sensibilidade diferencial Anexo 3).

3. Estudo clínico

Com o objectivo de conhecer o impacto da presença de sintomatologia depressiva no perfil mnésico e na evolução de pacientes com DCL serão testadas as Hipóteses apresentadas anteriormente.

Como antes descrito (ver III Metodologia 3.1.), a amostra deste estudo é constituída por 205 casos de DCL, 94 do sexo masculino com uma média de idades de 67.51 anos ($dp= 8.62$ e $min-max= 46-88$) e de escolaridade 10.40 anos ($dp= 4.81$ e $min-max=1-20$). No Quadro 16 encontra-se uma análise descritiva dos resultados da GDS e do CVLT na amostra seleccionada. O valor médio obtido para a GDS é de 4,48 e 50% dos resultados estão entre o valor dois e seis. A distribuição das pontuações totais da GDS é enviesada, com uma maior frequência de pontuações mais baixas.

Quadro 16

GDS e CVLT. Estatísticas descritivas na amostra de DCL (N=205)

Medidas	média	sd	min-max	P25	P75
GDS tot	4.48	3.18	0-13	2.00	6,00
CVLT A1	4.61	1.71	1-10	3.25	6.00
CVLT A5	9.1	2.83	4-16	7.00	11.00
CVLT Atot	37.01	10.5	14-67	30.00	45.00
CVLT B	4.14	1.89	0-10	3.00	5.00
CVLT ICEL	5.42	3.66	0-15	3.00	8.00
CVLT ICAS	7.93	3.08	0-16	6.00	10.00
CVLT ILEL	5.62	4.07	0-14	3.00	9.00
CVLT ILAS	7.47	3.53	0-14	5.00	10.00
Reconhecimento	13.28	2.36	5-16	12.00	15.00
Falsos positivos	5.21	4.83	0-26	2.00	7.00
Discriminação (%)	81.01	12.72	38.64-100	77.27	90.90
Intrusões	4.84	5.71	0-37	1.00	6.00
Perseverações	3.88	4.2	0-18	1.00	6.00
Interferência (%)	45.38	30.07	-11.11- 100	20.00	55.55
Esquecimento (%)	44.48	34.95	-22.22-100	12.50	55.55

Notas: Discriminação = $[1 - ((\text{Falsos Positivos} + \text{Falhas}) / 44)] * 100$; Interferência = $(A5 - ICEL) / A5 * 100$
Esquecimento = $(A5 - ILEL) / A5 * 100$

A análise dos resultados do CVLT (Quadro 16) mostra que os pacientes com DCL iniciam a sua aprendizagem da lista com um valor de evocação baixo. O número médio de palavras da primeira evocação, A1, é 4,6 (cerca de 1/4 da lista). Apesar de existir um aumento na evocação de palavras ao longo dos cinco ensaios, o valor final é também baixo (A5= 9.1). A interferência da Lista B leva a uma perda significativa das palavras aprendidas nos cinco ensaios (ICEL= 5.42) mas o ensaio de evocação com ajuda semântica permite recuperar mais algumas palavras (ICAS= 7.93). Após o intervalo longo existe uma perda, por esquecimento, muito acentuada (44.48%), muito superior à esperada na população sem DCL (cerca de 15% ; Ribeiro, 2007).

H1: Nos pacientes de DCL, o valor total da escala GDS correlaciona-se negativamente com os índices de aprendizagem e memória do CVLT.

No estudo clínico, iniciou-se a análise da relação entre a sintomatologia depressiva e os índices de aprendizagem e memória obtidos com o CVLT através de um estudo de correlação. A avaliação da normalidade da distribuição dos resultados obtidos nas variáveis GDS total e índices de aprendizagem e memória do CVLT foi feita através do teste de Kolmogorov- Smirnov. Todas as variáveis, excepto o índice Atotal da CVLT, apresentam distribuições significativamente diferentes da normal, pelo que se optou por analisar os dados através de estatística não paramétrica. Recorreu-se, assim, à análise de correlação (rho de Spearman) entre a pontuação total na GDS e os vários índices de memória e aprendizagem do CVLT. A análise mostrou a existência de correlações muito baixas ($<.2$) e não significativas ($p>.05$) entre estas medidas.

A análise descritiva mostrou que a distribuição do resultado total da GDS, na amostra de DCL, é assimétrica, enviesada à esquerda, com uma maior frequência de valores totais mais baixos. Decidiu-se então fazer dois grupos de DCL com base na gravidade das queixas de depressão apresentadas, o grupo sem depressão e o grupo com depressão, usando para o efeito o ponto de corte determinado pela análise da curva ROC na Amostra 2 e pela análise da distribuição dos valores de dificuldade dos itens e competência dos sujeitos, da análise TRI segundo o Modelo de Rasch (Anexo 2.2.). O ponto de corte escolhido para considerar a presença de sintomatologia depressiva relevante foi o 5/6.

H2: Os pacientes com DCL do grupo com queixas de depressão têm piores resultados no CVLT que os pacientes com DCL do grupo sem queixas de depressão nos seguintes resultados:

a) índices de aprendizagem e memória

Quadro 17

Comparação dos dados demográficos, sintomas depressivos e memória lógica nos DCL sem depressão (N=142) e com depressão (N=63)

	GDS <6	GDS ≥6	estatística	sig
Depressão (GDS)	2.73±1.63	8.44±2.04	M-W	**
Idade	67.76±8.82	66.98±8.03	t St	ns
Escolaridade	10.43±4.82	10.19±4.92	M-W	ns
Género M/F	75/67	19/44	χ^2	*
MLinterf (z)	-1.59±1.36	-1.71±1.16	t St	ns

ML interf= evocação após interferência na prova de Memória Lógica. M-W, Mann-Whitney U; t St, Teste t de student; χ^2 , qui quadrado; ** p< .001; * p< .05

No Quadro 17 encontra-se a caracterização dos dois grupos de DCL quanto às variáveis demográficas, sintomatologia depressiva e resultado na prova de Memória Lógica da WMS-O (evocação após interferência). Como se pode ver, os dois grupos não diferem quanto à idade, escolaridade, nem na evocação após interferência da Memória Lógica. O grupo com mais sintomatologia depressiva tem uma maior proporção de sujeitos do sexo feminino².

Para testar a existência de diferenças significativas na distribuição dos resultados nos índices de aprendizagem e recuperação do CVLT, entre o grupo com depressão e o grupo sem depressão, é necessário ter em consideração que os vários índices estão intercorrelacionados. Assim o primeiro passo foi testar a existência de diferenças na distribuição através de uma análise multivariada. Usou-se uma MANOVA paramétrica apesar de algumas variáveis não apresentarem distribuição normal em ambos os grupos. A violação do pressuposto de normalidade não invalida a utilização do teste desde que exista homogeneidade de covariâncias o que se verificou nestas análises em que M de Box=37.01; p=.577 e M de Box=15.91; p=0,116. O resultado da MANOVA mostra que não há diferenças significativas entre as duas amostras nas medidas primárias (Pillai=.042; F=.649; p=.743) nem nas secundárias (Pillai=.017; F=.824; p=.512). Ainda assim, considerou-se pertinente a apresentação dos valores médios nos índices do CVLT entre os dois grupos de DCL, como forma de

² O facto de o grupo com mais sintomatologia depressiva ter uma maior percentagem de mulheres podia influenciar os resultados uma vez que as mulheres têm melhores resultados no CVLT (Ribeiro, 2007). Para verificar se tal estaria a acontecer, os resultados foram transformados em notas padrão, de acordo com a idade, escolaridade e sexo, recorrendo a valores existentes previamente (Ribeiro, 2007). Os resultados foram idênticos.

ilustrar a ausência de diferenças significativas em todos índices de aprendizagem e de recuperação de informação Quadro 18.

Quadro 18

CVLT.Comparação dos índices no DCL com (GDS ≥ 6 ; N=63) e sem depressão (GDS < 6 ; N=142)

CVLT	GDS < 6 M \pm SD	GDS ≥ 6 M \pm SD	M-W sig
CVLT A1	4.63 \pm 1.67	4.92 \pm 1.67	ns
CVLT A5	9.13 \pm 2.88	9.44 \pm 2.62	ns
CVLT Atot	36.99 \pm 10.64	38.10 \pm 9.45	ns
CVLT B	4.25 \pm 1.78	3.89 \pm 1.67	ns
CVLT ICEL	5.70 \pm 3.61	6.44 \pm 3.33	ns
CVLT ICAS	7.99 \pm 3.03	8.32 \pm 2.85	ns
CVLT ILEL	5.99 \pm 3.94	6.43 \pm 3.66	ns
CVLT ILAS	7.44 \pm 3.68	7.95 \pm 3.40	ns
Reconhecimento	13.40 \pm 2.39	13.06 \pm 2.30	ns
Falsos positivos	5.73 \pm 5.20	4.04 \pm 3.59	ns
Discriminação (%)	81.04 \pm 12.75	84 \pm 9.39	ns
Intrusões	5.15 \pm 6.03	4.07 \pm 4.80	ns
Perseveraões	3.15 \pm 3.47	3.83 \pm 3.47	ns
Interferência (%)	41.92 \pm 29.05	35.52 \pm 28.07	ns
Esquecimento (%)	40.46 \pm 34.18	35.49 \pm 32.13	ns

M-W-Mann-Whitney.

H2: Os pacientes com DCL do grupo com queixas de depressão têm piores resultados no CVLT que os pacientes com DCL do grupo sem queixas de depressão nos seguintes resultados:

b) taxa de aquisição

Para avaliar possíveis diferenças na taxa de aquisição de palavras da lista A ao longo das cinco leituras e evocações (A1 a A5) entre os dois grupos (com e sem sintomatologia depressiva) foram ajustadas curvas, com uma função quadrática, $Y = A + Bx + Cx^2$, aos valores de evocação e comparados os parâmetros das curvas. O coeficiente B representa a taxa de aquisição e o

coeficiente C a taxa de desaceleração da aprendizagem. O coeficiente A não é considerado nesta análise pois representa o número de palavras evocadas numa evocação zero, não existente. Na Figura 1 estão representadas as curvas ajustadas aos valores de evocação. A comparação do ajustamento das duas curvas mostrou que não existem diferenças significativas entre elas ($F=0.94$, $p=.42$).

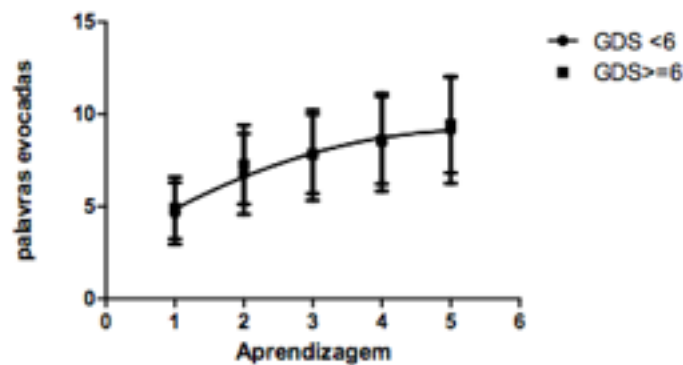


Figura 1. Curvas de aquisição de palavras ao longo das 5 evocações (A1-A5). Para cada evocação estão representadas as médias e os desvios padrão.

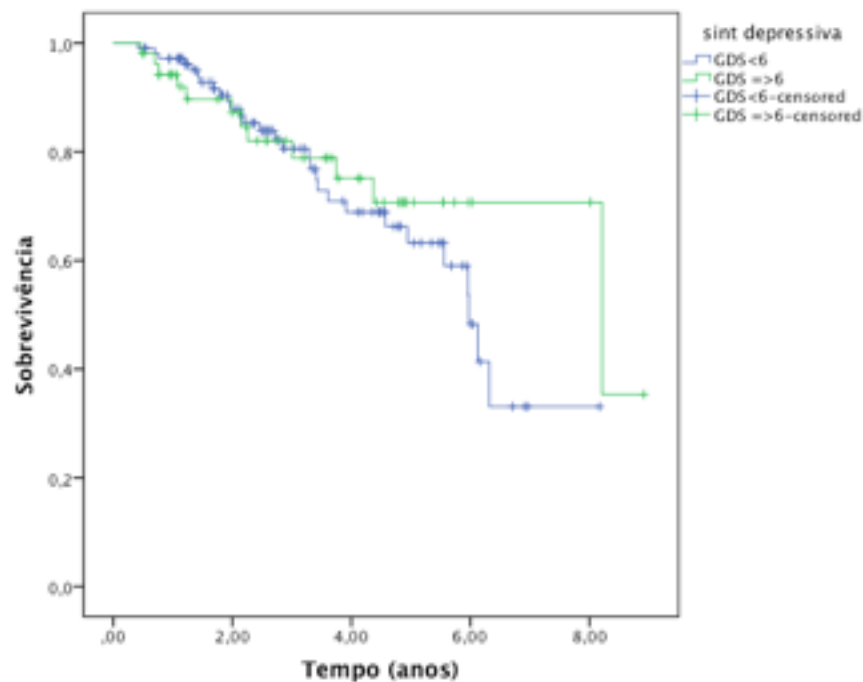


Figura 2. Curvas de sobrevivência do grupo de DCL com sintomatologia depressiva ($GDS \geq 6$) e sem sintomatologia depressiva ($GDS < 6$).

H3: O grupo DCL com depressão evolui mais rapidamente para demência do que o grupo DCL sem depressão apresentando um valor menor no tempo de sobrevivência.

Para testar a hipótese de que os pacientes com DCL que apresentam sintomatologia depressiva relevante evoluem mais rapidamente para demência, foram comparadas as curvas de sobrevivência nos dois grupos. Na Figura 2 estão representadas as curvas de sobrevivência dos dois grupos de DCL, com e sem depressão. O tempo médio de sobrevivência estimado para o grupo sem depressão ($GDS < 6$) foi de 5.55 anos (IC95%, 4.87-6.24) o qual não foi significativamente diferente do do grupo com depressão ($GDS \geq 6$) que foi de 6.73 (IC95%, 5.74-7.73), Log Rank $X^2 = 0.641$, $p = .423$.

H4: O grupo com DCL apresenta índices de aprendizagem e memória no CVLT inferiores ao grupo com Depressão major.

H5: O grupo com Depressão major apresenta índices de aprendizagem e memória no CVLT inferiores ao grupo de controlo.

Para a comparação dos índices do CVLT nos três grupos foram seleccionadas sub-amostras de DCL (Amostra 1) e de controlo (Sujeitos controlo B) com as mesmas características demográficas que o grupo com Depressão major. Uma vez que o grupo com diagnóstico de DM é constituído unicamente por mulheres e a influência da variável sexo em provas de memória está bem documentada na literatura, seleccionaram-se sub-amostras dos grupos de DCL e Sujeitos controlo B do sexo feminino e com idade e escolaridade semelhantes. No Quadro 19 estão representados os valores de idade, escolaridade e GDS dos 3 grupos comparados. Os valores obtidos na GDS foram significativamente diferentes nos 3 grupos.

Quadro 19

Comparação dos valores de idade, escolaridade e GDS entre DCL (N=35), DM (N=34) e grupo controlo (N=56)

	DCL	DM	Controlo	estatística	p
Idade	60.83±5.75	56.82±9.42	60.14±8.39	K-W	ns
Escolaridade	8.09±3.74	7.69±3.86	7.50±3.33	K-W	ns
GDS total	5.43±3.51	10.32±3.44	1.97±1.76	F	**

K-W: Kruskal- Wallis; F, Anova. ** $p < .001$; * $p < .05$

O primeiro passo para testar as hipóteses H4 e H5 relativas às diferenças no CVLT entre os três subgrupos consistiu numa análise multivariada para verificar a existência de efeitos significativos. A maioria das variáveis não apresenta uma distribuição normal em algum ou em todos os subgrupos e os resultados do teste M de Box para as medidas primárias (M de Box= 108.17; $p=.001$) e para as medidas secundárias (M de Box= 165.53; $p=.000$) não permitem cumprir o pressuposto de homogeneidade das covariâncias, pelo que se optou por uma MANOVA não paramétrica³.

Quadro 20

CVLT. Comparação dos índices entre DCL (N=35), DM (N=34) e grupo controlo (N=56)

CVLT	DCL	DM	Controlo	K-W	
A1	5.31±1.73	5.18±1.71	7.66±1.84	**	DCL≅ DM< Con
A5	9.89±3.19	11.00±2.78	13.61±1.90	**	DCL≅ DM< Con
Atot	41.43±11.02	43.47±10.47	57.09±7.58	**	DCL≅ DM< Con
B	4.32±1.87	5.03±2.24	6.91±2.36	**	DCL≅ DM< Con
ICEL	7.18±3.93	9.00±3.26	11.66±2.22	**	DCL≅ DM< Con
ICAS	9.23±3.31	10.44±2.90	12.71±1.83	**	DCL≅ DM< Con
ILEL	7.26±4.71	8.85±3.38	12.09±1.98	**	DCL≅ DM< Con
ILAS	8.64±4.20	10.56±3.06	12.88±1.73	**	DCL≅ DM< Con
Reconhecimento	13.54±2.52	13.47±2.74	14.95±1.27	**	DCL≅ DM< Con
Discriminação	81.34±16.47	88.77±8.70	96.47±3.54	**	DCL≅ DM< Con
Perseverações	5.71±5.57	6.36±5.42	7.54±6.25	ns	DCL≅ DM≅Con
Intrusões	6.69±8.34	4.42±6.18	2.11±2.85	**	DCL≅ DM< Con
Interferência	32.05±27.00	17.75±23.29	13.71±14.14	**	DCL≅ DM< Con
Esquecimento	33.83±37.62	20.21±21.49	10.30±13.94	**	DCL≅DM DCL>Con DM≅Con

K-W = Kruskal- Wallis. ** $p<.001$; - $p>.05$.

³ O teste MANOVA não paramétrico é aplicado a ordens pelo que é necessário transformar as variáveis em ranks. Para o cálculo do valor de probabilidade do teste usa-se uma estatística de X^2 calculada a partir do traço de Pillai (TP) determinado a partir das ordens, $X^2 = (N-1)TP$. O valor de p é calculado com a expressão $1-CDF.CHISQ(X^2, gl)$ e rejeita-se a hipótese nula se $p<.05$ (Marôco, 2014).

O resultado da MANOVA não paramétrica mostrou que existem diferenças significativas entre os três grupos para as medidas primárias ($X^2_{20}=60.19$; $p<.001$) e para as medidas secundárias ($X^2_8=59.63$; $p<.001$). Para identificar as tarefas e os grupos em que se observam diferenças significativas recorreu-se ao teste de Kruskal-Wallis.

Quanto a H4, embora o grupo DCL tenha apresentado resultados de aprendizagem mais baixos que o grupo com DM essas diferenças não foram significativas para nenhuma medida (Quadro 20), pelo que a hipótese não foi corroborada.

Quanto a H5, o grupo com DM apresentou piores resultados que o grupo de controlo em todos os índices exceptuando no número de perseverações e no esquecimento em que as diferenças não foram significativas (Quadro 20).

V Discussão e Conclusões

Um dos objectivos do presente trabalho foi o de conhecer as propriedades metrológicas dos instrumentos de avaliação utilizados para as medidas das variáveis depressão e memória. O instrumento utilizado para medir a presença de sintomatologia depressiva na população geriátrica, a GDS, é um instrumento amplamente utilizado em muitos países e também em Portugal, quer na versão original de 30 itens quer em versões reduzidas. A versão utilizada neste trabalho é a versão reduzida de 15 itens. Para esta versão reduzida, não existe ainda publicado, em Portugal, um estudo das características psicométricas, ao contrário do que acontece com a versão completa (Pocinho et al., 2009). O instrumento usado para medir a aprendizagem e retenção de material verbal, o CVLT, é um instrumento publicado pela primeira vez no fim dos anos 80 do século passado. É um teste frequentemente utilizado em avaliação neuropsicológica da aprendizagem e da memória verbal em muitos países, mas ainda pouco divulgado em Portugal. Existe uma outra versão portuguesa do mesmo instrumento, da qual existem publicados resultados obtidos numa amostra de adolescentes e adultos jovens saudáveis, dos 15 aos 45 anos de idade (Baeta, 2002).

Para o estudo metrológico dos dois instrumentos, foram usadas metodologias da Teoria Clássica e da Teoria da Resposta ao Item. O valor de consistência interna encontrada na GDS é adequado (entre .7 e .9) sem que se tivesse detectado algum item que contribuísse negativamente para esta consistência. O valor encontrado, Cronbach α estandardizado= .82, é semelhante ao encontrado noutros estudos com a versão reduzida e um pouco inferior, como esperado, ao valor da versão completa, que foi de .94 no estudo original (Yesavage e Brink, 1983) e .90 na versão portuguesa de 27 itens (Pocinho et al., 2009). O poder discriminativo de cada item é adequado e as correlações entre itens variaram, mostrando que existe alguma independência entre os mesmos. Da análise pela TRI foi possível confirmar a unidimensionalidade do instrumento, o que sugere que os itens da GDS medem uma mesma e única dimensão ou traço latente.

A análise das respostas cotadas com a pontuação "1" não nos permite avaliar a dificuldade dos itens no sentido estrito, uma vez que a GDS não é um teste de avaliação de capacidade e sim uma escala que pretende medir o traço latente da intensidade de sintomas depressivos. Os resultados obtidos de acordo com a Teoria Clássica na análise de dificuldade e os resultados obtidos com a análise segundo a TRI são concordantes. A comparação das respostas obtidas em cada item na amostra metrológica e nos subgrupos da amostra (DCL, Grupo de controlo e DM) mostrou que os itens medem de forma diferente o traço latente, quer na amostra total, quer nas subamostras. Assim, pela análise clássica verificou-se que na amostra metrológica existem itens, como o 2, o 5 e o 6, que

são cotados com "1" por uma percentagem grande de sujeitos, entre 40 a 50%, e que estas percentagens são semelhantes quando se olha para o grupo DCL ou para o grupo de controlo separadamente. A grande percentagem de sujeitos que respondem no sentido da presença do sintoma nos itens 2- desistiu de muitas das suas actividades ou interesses?, 5- está geralmente de bom humor? e 6- tem medo que lhe vá acontecer alguma coisa de mal?, pode estar relacionada com o contexto de vida da população mais velha e a sua reacção a esse contexto, de não adaptação à sua situação de vida. Os resultados obtidos nesta amostra não podem ser generalizados, uma vez que não se trata de uma amostra representativa da população mais velha, mas uma percentagem tão grande de respostas nestes itens, no grupo de controlo, não deixa de nos interpelar. Tanto mais que os participantes deste grupo foram recolhidos maioritariamente em universidades sénior e num centro de doação de sangue, pelo que é de esperar que sejam pessoas independentes e activas, integradas socialmente e sem doença física grave ou que limite significativamente a sua funcionalidade. Segundo um estudo recente sobre os processos de envelhecimento em Portugal, as dimensões relativas às redes sociais e às actividades sociais são das mais determinantes para o estado de felicidade dos indivíduos (Cabral, 2013). As percentagens de respostas cotadas com "1", nestes itens, na sub-amostra de DM, é ainda superior (entre 70 a 80%). No grupo de DCL, o único item cotado com "1" por mais de 50% dos casos foi o item 10- Sente que tem mais problemas com a sua memória do que a maioria das outras pessoas?. Este foi respondido afirmativamente por uma percentagem igualmente alta de deprimidos, ao contrário do que ocorreu no grupo controlo. Assim, mais de 60% dos casos de DCL e de DM sentem que têm problemas com a sua memória. No grupo com DM, os únicos itens cotados por menos de 50% do grupo foram os itens 11-Pensa que é bom estar vivo? e 12- Sente-se inútil?, mas que ainda assim distinguem bem os três grupos, pois o número de participantes dos outros grupos que cotou 1 nesses itens foi muito reduzido, em particular no item 11. As estatísticas obtidas com a análise segundo a TRI confirmam este quadro e complementam estes resultados com informação mais sólida e detalhada sobre a adequação da dificuldade dos itens à medida dos sujeitos no traço latente, ou "nível de competência", que neste caso deve ser interpretada como "grau de intensidade da sintomatologia depressiva". Assim, na discussão dos resultados da análise TRI deste instrumento, consideram-se itens de "baixa dificuldade" os que detectam a presença de sintomatologia depressiva mesmo que ligeira, enquanto os que são referidos como de "elevada dificuldade" apenas se mostram sensíveis a uma elevada expressão do traço sob medida, ou seja, à presença de sintomatologia depressiva mais grave.

A análise segundo a TRI permite avaliar o ajustamento da dificuldade dos itens em relação à competência dos sujeitos, para todos os itens e todos os sujeitos. Nessa análise, verificou-se que a

competência máxima dos sujeitos é superior à dificuldade máxima dos itens. Isto significa que há níveis de competência para os quais a escala não possui itens adequados para avaliar ou detectar, especificamente nesta situação, a escala pode falhar na discriminação de casos com um "grau de intensidade da sintomatologia depressiva" mais alto. Por outro lado, a competência média dos sujeitos revelou-se inferior à dificuldade média dos itens o que se pode justificar pelo facto de a amostra na qual foi feito o estudo metrológico (Amostra 2) ter uma proporção pequena de casos com diagnóstico de depressão (30/889). Os itens 11, 12, 14 e 15, apresentam um nível de "elevada dificuldade", ou seja, o "grau de intensidade da sintomatologia depressiva" dos indivíduos a partir do qual têm maior probabilidade de responder com uma resposta cotada com "1", é superior ao nível médio de "competência" dos sujeitos. Estes serão itens particularmente úteis para a detecção de sintomatologia depressiva grave, pois só sujeitos com um nível superior a um desvio padrão acima da média no construto cotam positivamente nestes itens. Atendendo em particular ao item 11- Pensa que é bom estar vivo?, que apresenta o maior valor de dificuldade, a resposta a este item deve chamar a atenção do avaliador no sentido de investigar a presença de ideação suicida. Os itens com um valor mais baixo na medida *logit* na análise segundo a TRI foram simultaneamente aqueles que a análise clássica detectou como mais "fáceis" (em que a percentagem de respostas cotadas com "1" foi maior). Assim, os itens 2, 5 e 6 são os itens com menor nível de expressão do traço mas ainda assim, os indivíduos para terem mais hipóteses de responder com uma resposta cotada com "1", devem ter um nível médio de "competência" no traço latente. Estes serão itens úteis sobretudo na detecção de casos de sintomatologia mais ligeira. Os itens 2 e 6 têm medidas semelhantes na escala *logit* o que permite colocar em causa a necessidade de ambos na escala. Tanto mais que o item 6 é o único item considerado desajustado de acordo com a análise da TRI e é o item com o poder discriminativo mais baixo. Os itens 1, 4 e 9, também têm medidas semelhantes na escala *logit*, mas consideram-se ajustados e o seu poder discriminativo é razoável ou bom.

A análise da dificuldade relativa de cada um dos itens também deve ser utilizada para a ordenação dos itens. Assim, na maioria dos instrumentos cognitivos, por exemplo, pretende-se que a avaliação se inicie com itens mais fáceis, para motivar o respondente, e que se vá tornando mais desafiante. No caso de um instrumento como a GDS, centrado na sintomatologia da depressão, o mais adequado será iniciar a escala por itens que não peçam ao sujeito para se confrontar com os aspectos mais graves da sua sintomatologia, embora alternando, ao longo do teste, o grau de gravidade dos sintomas para que remetam os itens, para manter o interesse do respondente. A

ordenação actual dos itens da escala, inicia-se com itens de dificuldade média (1 e 4) ou baixa (2, 3, 5 e 6) e depois vai alternando itens de dificuldade média com itens de dificuldade superior.

A análise da sensibilidade diferencial dos itens ao género mostrou que para um mesmo nível de construto, isto é, uma vez controlado o grau de expressão da depressão, os homens terão mais dificuldade em responder afirmativamente aos itens 3- Sente que a sua vida é vazia? e 8- Sente-se muitas vezes desamparado?, que traduzem uma maior exposição de sentimentos de fragilidade e pelo contrário terão mais facilidade em responder afirmativamente ao item 10- Sente que tem mais problemas com a sua memória do que a maioria das outras pessoas? talvez por traduzir uma queixa cognitiva frequente e atribuída a factores fora do controlo do próprio, ou seja, ao envelhecimento.

Para a discussão da análise da sensibilidade diferencial dos itens aos grupos de diagnóstico tomaremos como referência o grupo clínico de principal interesse neste trabalho, o DCL. É interessante verificar que os itens 4- Sente-se frequentemente aborrecido e 10- Sente que tem mais problemas com a sua memória do que a maioria das outras pessoas? se mostram mais fáceis neste grupo que no grupo com DM e no grupo de controlo. De facto, as dificuldades de memória são a principal queixa neste grupo diagnóstico e, embora nesta amostra a resposta afirmativa ao item 10 tenha ocorrido numa percentagem elevada e semelhante dos casos do grupo DCL e DM, a análise da dificuldade diferencial dos itens pela TRI mostra que o item 10 é mais fácil para o grupo DCL (é aliás o item mais fácil para este grupo) que para o grupo DM. Isto significa que a probabilidade de resposta afirmativa ao item-10 por um paciente com DCL é grande, mesmo para níveis baixos de depressão. Assim, a resposta afirmativa a este item, por parte de um paciente com DCL, não deve ser valorizada como um sintoma de depressão da mesma forma que nos outros grupos. Da mesma forma, o item 6- Tem medo que lhe vá acontecer alguma coisa de mal? é mais facilmente respondido afirmativamente por pacientes do grupo DCL com níveis de construto mais baixos, que por pacientes do grupo DM e, sendo um item desajustado, a valorização clínica das respostas deve ser prudente.

A escala GDS é uma escala de autoaplicação desenvolvida para detectar sintomatologia depressiva na população mais velha. Para um diagnóstico clínico de Episódio Depressivo não é suficiente um resultado nesta escala, mas a validade para o diagnóstico de depressão de acordo com critérios pré-determinados pode ser estabelecida. Neste trabalho, o critério utilizado foi o diagnóstico de DM de acordo com o DSM-IV. Os resultados da análise da curva ROC permitiram obter valores de sensibilidade e especificidade para os pontos de corte possíveis e o ponto de corte que apresentou melhores valores conjuntos de sensibilidade (88,6%) e especificidade (73,5%) foi o

5/6. Este ponto de corte foi o utilizado para dividir a amostra de DCL do estudo clínico num grupo com depressão ($GDS \geq 6$) e sem depressão ($GDS < 6$). A análise da curva ROC permitiu ainda verificar que a capacidade da GDS (através da pontuação total) classificar correctamente os sujeitos com e sem depressão é excelente. De notar, ainda, que o ponto de corte definido e os valores de sensibilidade e especificidade obtidos foram semelhantes aos encontrados noutros estudos (Almeida e Almeida, 1999; Herrman et al., 1996).

Podemos concluir que os resultados obtidos com a escala GDS de 15 itens apresentam boa consistência interna e traduzem uma medida de um único traço latente. Todos os itens revelam boa capacidade discriminativa e contribuem positivamente para a consistência interna. A GDS 15 é constituída por uma maioria de itens de dificuldade média e baixa, mas a dificuldade média dos itens é superior à competência média dos sujeitos. Prevê-se assim que seja possível detectar a maioria dos casos de sintomatologia depressiva (sensibilidade) relevante (especificidade). A utilização de um ponto de corte 5/6 confere bons valores de sensibilidade e especificidade na detecção de sintomatologia depressiva clinicamente relevante. Estas características permitem confirmar a GDS de 15 itens como um bom instrumento de triagem de sintomatologia depressiva na população mais velha.

Para a discussão dos resultados do estudo metrológico do teste CVLT devemos ter em conta as características particulares desta prova. Assim, o instrumento é constituído por uma lista de 16 palavras relacionadas entre si semanticamente que, na fase de aprendizagem, é lida em voz alta pelo examinador cinco vezes sempre pela mesma ordem. O sujeito deve, após cada leitura, repetir as palavras de que se lembre. Esta estrutura apresenta algumas limitações à análise pois não podemos assumir que os itens são independentes, ou seja, que a probabilidade de evocar correctamente uma palavra é independente de evocar outra (Delis et al., 2000). De facto, dado que a capacidade de retenção a curto prazo é limitada, nas evocações após a leitura da lista, a evocação de um item pode diminuir a probabilidade de evocação de outros itens no mesmo ensaio. Por outro lado, como a lista tem uma estrutura semântica, espera-se que a probabilidade de evocar uma palavra seja maior se anteriormente tiver sido evocada uma palavra relacionada. O facto de a lista ser lida sempre pela mesma ordem também introduz potencialmente um viés, pois as palavras do início e do fim da lista serão mais facilmente evocadas, não por serem itens mais fáceis, mas apenas pela posição que ocupam na lista (efeito de primazia e de recência).

O estudo da consistência interna mostrou que os valores de alpha de Cronbach encontrados nas respostas das evocações iniciais são baixos mas aumentam ao longo das evocações para valores

superiores a .70. Uma vez que a lista evocada nos ensaios é a mesma, é provável que este aumento na consistência interna traduza, não só um aumento de palavras correctamente evocadas, como também o aumento nas intercorrelações. Embora aumentem ligeiramente, as intercorrelações médias são baixas em todos os ensaios, o que não traduz a ideia tradicionalmente aceite de que, em listas constituídas por grupos de palavras de determinadas categorias semânticas, se espera um progressivo agrupamento semântico das palavras. O único item que prejudica ligeiramente a consistência interna é a palavra Alicate. Na lista B, não se detectaram itens que prejudiquem a consistência interna mas o poder discriminativo dos itens é baixo. A análise pela TRI confirmou a unidimensionalidade do instrumento e não detectou nenhum item desajustado.

A análise da dificuldade dos itens segundo a abordagem da Teoria Clássica mostrou que os itens Louro e Enxada são os mais difíceis. A maior dificuldade na evocação destes itens pode estar relacionada com a sua frequência na língua, com a menor tipicidade enquanto representantes das categorias Ervas/Temperos e Ferramentas e ainda com a sua posição na zona central da lista. Seria de considerar mudar a sua posição para o início ou fim da lista. Por esta análise também foi possível verificar um efeito de primazia e recência para os dois itens iniciais e finais, respectivamente. O efeito de primazia foi menor no grupo com DCL, o que está de acordo com outros estudos publicados (Cunha, Guerreiro, Mendonça, Oliveira e Santana, 2012; Howieson et al., 2011). A análise segundo a TRI mostrou que o nível de competência média dos sujeitos foi inferior à dificuldade dos itens em A1 mas foi aumentando de A1 para A5, ao longo da aprendizagem. Tal como esperado, a competência média da amostra para a evocação da lista B é menor que a da primeira evocação da lista A (A1) o que expressa possivelmente um efeito de interferência proactiva. A competência média da evocação livre após intervalo (ILEL) foi inferior à da quinta evocação, A5, o que expressa possivelmente um efeito de interferência retroactiva da Lista B. Assim, exceptuando os ensaios A1 e B, o valor médio da capacidade dos sujeitos foi positivo e próximo do valor da dificuldade dos itens, pelo que esta prova, com estes itens, parece ajustada à capacidade desta amostra.

A análise da sensibilidade diferencial dos itens ao género só detectou diferenças significativas em três itens: Colete e Alicate revelaram-se itens menos difíceis para os homens e Blusa menos difícil para as mulheres. Assim, os melhores resultados que as mulheres obtêm nesta prova (Ribeiro, 2007) não podem ser atribuídos à menor dificuldade dos itens para as mulheres e sim a um maior nível da competência no traço latente.

A análise da sensibilidade diferencial dos itens aos grupos clínicos mostrou que os dois últimos itens da lista A, revelaram-se mais fáceis para o grupo DCL, o que pode traduzir um aumento do efeito de recência documentado na bibliografia para este grupo (Howieson et al., 2011).

Assim, quanto ao CVLT podemos concluir que as duas listas que o compõem possuem consistências internas baixas e os itens são pouco intercorrelacionados. A própria natureza da prova pode ajudar a explicar estes resultados. Sendo uma lista grande de palavras, a probabilidade de cada palavra ser adquirida depende da sua posição na lista, da sua frequência na língua e das relações semânticas que estabelece com as outras palavras. A análise segundo a TRI confirmou a unidimensionalidade e o ajustamento entre a dificuldade dos itens e a competência da amostra pelo que podemos dizer que, apesar das limitações apontadas às consistências internas e às intercorrelações dos itens, as medidas obtidas com este instrumento traduzem de forma adequada a competência num único traço latente.

Os resultados no grupo DCL mostraram que o valor total da escala GDS não se correlacionou significativamente com nenhum dos índices do CVLT não se confirmando a Hipótese 1. A análise da distribuição das pontuações totais da escala GDS mostrou que esta é enviesada no sentido das pontuações mais baixas. Decidiu-se dividir a amostra em dois grupos, com e sem queixas, usando para tal um ponto de corte com relevância clínica. A aplicação do ponto de corte para a GDS definido neste trabalho (5/6), permitiu caracterizar como tendo depressão 30.7% dos casos de DCL. Este valor é inferior ao valor de cerca de 50% que é referido na maioria dos estudos publicados em DCL (Houdé et al., 2008; Lyketsos et al., 2002; Solfrizzi et al., 2007), mas uma vez que os instrumentos utilizados na avaliação da sintomatologia depressiva não são os mesmos, a comparação entre estudos deve prudente.

Os resultados obtidos na comparação do perfil mnésico entre o grupo com e sem depressão não permitiram corroborar a hipótese de que os DCL com depressão têm valores mais baixos nos índices de aprendizagem (Hipótese 2a) e na taxa de aquisição (Hipótese 2b). Assim, estes resultados são contrários à maioria dos estudos existentes na literatura, em que a metodologia é próxima da utilizada no presente trabalho, nomeadamente, quanto ao instrumento utilizado para avaliar as queixas depressivas. Nesses estudos, os DCL com depressão apresentaram valores mais baixos em provas de memória verbal, sobretudo na fase de aquisição (Hudon et al., 2008; Johnson et al., 2013; Modrego e Ferrández, 2004). Uma característica das amostras destes estudos que os diferencia do presente trabalho é que os níveis de depressão eram mais elevados, sendo que, no estudo de Modrego e Ferrández (2004) os autores explicitam mesmo que os casos de DM não foram

excluídos da amostra. Pelo contrário, no estudo de Lee e colaboradores (2012), onde os autores também não encontraram diferenças nos perfis cognitivos de pacientes com e sem sintomatologia depressiva, os casos de DM eram excluídos da amostra.

Ainda em relação aos dois grupos de DCL, com e sem depressão, não foram encontradas diferenças no tempo de evolução para Demência (Hipótese 3), contrariamente ao que a maioria dos estudos revelou (Gabryelewicz et al., 2007; Modrego e Ferrandez, 2004; Rosenberg et al., 2013). Os tempos de evolução da presente amostra não são uma referência segura para avaliar o tempo de evolução em pacientes com DCL pois esta é uma amostra de DCL seleccionada. Só foram seleccionados para esta amostra os casos que tinham sido avaliados com os instrumentos de interesse. Tendo esta limitação em mente, é interessante verificar que o tempo de evolução em cada um dos grupos, com e sem depressão, foi superior ao que se encontra noutras amostras de DCL (Farias, Mungas, Reed, Harvey e DeCarli, 2009; Ribeiro, 2007). Este facto pode sugerir que estamos perante uma amostra de DCL numa fase inicial de manifestação do processo degenerativo.

No seu conjunto, os resultados obtidos na amostra clínica não corroboraram as hipóteses que foram formuladas a partir dos estudos anteriores, não se tendo verificado um efeito deletério da sintomatologia depressiva no perfil de DCL nem na sua evolução.

A própria selecção desta amostra de DCL pode ter contribuído para que se esteja perante um grupo em fases precoces de deterioração cognitiva. Um dos critérios para selecção da amostra foi o da existência de resultados no teste de aprendizagem verbal CVLT. Este é um teste exigente e que não faz parte das provas utilizadas para definição do diagnóstico⁴ não sendo de aplicação obrigatória nos protocolos dos casos do Cohort de Queixas Cognitivas. Assim, quando os resultados nas provas de memória da avaliação inicial são muito baixos, pode optar-se por não utilizar o CVLT, pois a informação adicional que poderia ser recolhida não justifica que o paciente seja submetido a um teste tão exigente e potencialmente muito frustrante. Existem ainda casos em que se opta por aplicar o teste mas interrompe-se durante a sua aplicação, seja pela obtenção de resultados muito baixos que inviabilizam a interpretação dos índices, seja pela frustração do paciente.

A presença de níveis baixos de sintomatologia depressiva, quando comparados com os valores existentes na literatura, em pacientes com um nível de deterioração mnésica pouco acentuado, pode ser uma explicação para os resultados encontrados.

⁴As provas de memória utilizadas, a Memória Lógica e os Pares de Palavras, estão descritas na metodologia e fazem parte da Escala de Memória de Wechsler.

A literatura sugere que o impacto dos estados depressivos como a DM na cognição é maior nas idades mais avançadas mas os estudos não são consensuais. Os resultados mais consistentes em adultos jovens são no sentido da DM causar aquisições mais pobres (Kizilbash, Vanderploeg e Curtiss, 2002) e recuperações espontâneas menos eficazes (Delis, Kramer, Kaplan e Ober, 2000) mas as diferenças são pequenas ($0.3 < d < 0.5$). Em adultos mais velhos, o impacto da depressão faz-se sentir nas mesmas tarefas mas nuns casos o impacto dos casos subsindromáticos é significativo e noutros só a DM tem impacto significativo (Elderkin-Thompson et al., 2003, 2007; Mesholam-Gately et al., 2012). Na maioria dos estudos não existem diferenças na retenção a longo prazo da informação aprendida. Assim, esperava-se que os pacientes com DM apresentassem valores no CVLT superiores a um grupo de pacientes com DCL, mas inferiores a um grupo de controlo, em particular na aprendizagem e na evocação espontânea. A interpretação dos resultados dos testes nestas três subamostras de DCL, grupo de controlo e DM devem ser cautelosos. A selecção destas subamostras foi feita para emparelhar as duas primeiras com a de DM. Essa selecção fez-se de modo algo grosseiro, por tentativa e erro, para que as características demográficas não fossem diferentes entre as três. É difícil saber que viés se introduz num tal procedimento.

Ao contrário do esperado, os resultados não mostraram diferenças significativas entre o grupo DCL e o grupo DM (Hipótese 4). Embora os valores do grupo DM fossem sempre no sentido de uma maior preservação da capacidade amnésica (exceptuando a pontuação em A1), as diferenças não foram significativas não se distinguindo os dois perfis.

O grupo com DM apresentou resultados inferiores a um grupo de controlo, não só na aquisição e na evocação espontânea mas também na evocação com ajuda (Hipótese 5). Os dois grupos não foram diferentes no índice de esquecimento. O grupo de DM cujos valores em prova foram estudados neste trabalho apresenta maior défice que o esperado nos índices de aquisição, embora não apresente esquecimento da informação.

A não confirmação das hipóteses 1 a 4 tem consequências a nível da interpretação dos resultados da avaliação neuropsicológica em contexto clínico. A questão principal do trabalho surgiu exactamente nesse contexto. Como ficou dito anteriormente, é nas situações de deterioração ligeira que se coloca uma das questões clínicas mais relevantes nesta população: este é um caso de perda cognitiva relacionada com o envelhecimento embora um pouco mais acentuado ou é o início de um processo neurodegenerativo, que vai evoluir? Nestas situações, uma prova como o CVLT pode ajudar a detectar dificuldades que numa prova menos exigente não são ainda evidentes. No entanto, quando o paciente tem queixas de sintomatologia depressiva, como é frequente nesta

população, não é claro para o avaliador como valorizar o impacto que essa sintomatologia pode ter na prova. Os resultados do presente estudo vão no sentido de uma desvalorização do impacto das queixas depressivas nos resultados desta prova.

É importante salientar que a não comprovação de um impacto negativo da sintomatologia depressiva, em pacientes com DCL, na prova de memória estudada não significa de forma alguma que essa sintomatologia não seja tida em consideração pelo clínico. Apesar de nesta amostra de DCL, tal como na maioria dos estudos empíricos, a presença de DM ser um critério de exclusão, não significa que a sintomatologia depressiva subsindromática existente (com ou sem diagnóstico de Dm) não deva ser alvo de atenção. Esta sintomatologia, não só tem impacto no bem estar e no dia-a-dia da pessoa, como pode evoluir para um quadro depressivo mais grave.

Este estudo apresenta algumas limitações, a maioria das quais relacionada com o facto de ser um estudo retrospectivo. Quanto aos estudos metrológicos, foram utilizadas amostras de grupos clínicos e de controlo, recolhidas em tempos diferentes, para estudos diferentes. O estudo metrológico seria muito valorizado se ambos os instrumentos fossem estudados na mesma amostra e se esta fosse representativa da população destas faixas etárias. Outra consequência da natureza do estudo foi a dificuldade na obtenção dos dados. Para o estudo metrológico requiere-se que os resultados de cada item sejam conhecidos. Para qualquer um dos instrumentos estudados, os resultados que estão inseridos nas bases de dados são referentes aos valores totais. Foi necessário, então, procurar os processos clínicos e os resultados dos grupos de controlo, que nem sempre foram encontrados, diminuindo ainda mais a amostra. Os dados existentes não permitiram fazer outras análises de precisão, como da consistência temporal ou da precisão inter-avaliadores, nem análises de validade concorrente ou divergente. Quanto ao estudo clínico em pacientes com DCL, o facto de ser um estudo retrospectivo levou a que a selecção de casos com base na disponibilidade dos instrumentos que se pretendiam estudar, desse origem a uma amostra com cerca de um terço dos casos da amostra de DCL disponível. Neste grupo, a informação disponível quanto à sintomatologia depressiva limita-se ao resultado na GDS, não sendo suficiente para que se possa fazer um diagnóstico de perturbação depressiva ou para que se conheça o impacto desta sintomatologia noutras áreas do paciente.

Outra limitação deste trabalho foi a dimensão reduzida do grupo com DM e o facto de ser constituído só por mulheres e com idades inferiores às da amostra de DCL. Para compreender o impacto que as situações mais graves de depressão têm na cognição em idades mais avançadas, com ou sem DCL, seria importante seguir longitudinalmente num mesmo estudo todos os casos.

Uma alteração importante no projecto do Cohort de Queixas Cognitivas, seria a não exclusão dos casos com DM e o acompanhamento de todos os casos de sintomatologia depressiva para compreender melhor o quadro depressivo e seu possível impacto noutras áreas que não exclusivamente a cognitiva.

Referências Bibliográficas

- Ackermann, R.T., & Williams, J.W. (2002). Rational Treatment Choices for Non-major Depressions in Primary Care. An Evidence-based Review. *Journal of General Internal Medicine*, 17(4): 293–301. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.10350.x
- Alden, D., Austin, C., e Sturgeon, R. (1989). A correlation between the Geriatric Depression Scale Long and Short Forms. *Journal of Gerontology*, 44, 124-125
- Alexopoulos, G.S. (2005). Depression in the elderly. *Lancet*, 365, 1961-70.
- Alexopoulos, G.S. (2006). The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biological Psychiatry*, 60(12),1304–1305.
- Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., Kakuma, T., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). Clinically defined vascular depression. *American Journal of Psychiatry*, 154(4), 562–565.
- Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., Mattis, S., & Kakuma, T. (1993). The course of geriatric depression with “reversible dementia”: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1693–1699.
- Almeida, O.P., & Almeida, S.A. (1999). Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 858-865.
- Alzheimer Portugal (2009). Plano Nacional de Intervenção Alzheimer.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington DC, American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author

- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amico, F., Meisenzahl, E., Koutsouleris, N., Reiser, M., Moller, H.-J., & Frodl, T. (2011). Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36(1), 15–22.
- Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., ... Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7, 270-279.
- Airaksinen, E., Larsson, M., Lundberg, I., & Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population- based study. *Psychological Medicine*, 34, 83–91.
- Arnáiz, E. & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107, 34-41.
- Austin, M., Mitchell, P., & Goodwin, G., (2001). Cognitive deficits in depression. *British Journal of Psychiatry* 178, 200–206.
- Bäckman, L., Wahlin, A., Small, B.J., Herlitz, A., Winblad, B. & Fratiglioni, L. (2004). Cognitive functioning in aging and dementia: the Kungsholmen project. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 11, 212-214.
- Bäckman, L., & Wahlin, A. (1995). Influences of item organizability and semantic retrieval cues on episodic recall in very old age. *Aging and Cognition*, 2, 312-325.
- Baeta, E. (2002). Bateria para avaliação neuropsicológica de adultos com epilepsia. *Psicologia*, 16(1), 79-96.
- Baldwin, R.C., & O'Brien, J. (2002). Vascular basis of late-onset depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 180(2), 157–160.

- Basso, M., & Bornstein, R. (1999). Relative memory deficits in recurrent versus first-episode major depression on a word-list learning task. *Neuropsychology* 13, 557–563.
- Barreto, J., Leuschner, A., Santos, F., & Sobral, M. (2008). Geriatric Depression Scale (GDS). In de Mendonça A, Guerreiro M (Eds), *Escalas e Testes na Demência* (3ed.) (pp71–72). Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência.
- Beevers, C.G., Scott, W.D., McGeary, C., & McGeary, J.E. (2009). Negative cognitive response to a sad mood induction: associations with polymorphisms of the serotonin transporter (5-HTTLPR) gene. *Cognition and Emotion*, 23(4), 726- 738.
- Beck, A.T. (1972). *Depression: Causes and treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
- Beck, A.T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry*, 165, 969-977.
- Bento, A., Carreira, M., & Heitor, M. (2001). Censo Psiquiátrico de 2001: Síntese dos Resultados Preliminares. Lisboa: Direcção Geral de Saúde. Acedido a 28-7-2014: em: www.min-saude.pt.
- Berardi, D., Menchetti, M., Ronchi, D., Rucci, P., Leggieri, G., & Ferrari, G. (2002). Late-Life Depression in Primary Care: A Nationwide Italian Epidemiological Survey. *Journal of the American Geriatric Society*, 50, 77–83.
- Berg, M.V., Oldehinkel, A.J., Brilman, E.I., Bouhuys, A.L., & Ormel, J. (2000). Correlates of symptomatic, minor and major depression in the elderly. *Journal of Affective Disorders*, 60, 87-95.
- Beyer, J.L. (2007). Managing depression in geriatric populations. *Annals Clinical Psychiatry*, 19(4), 221-38

- Bhalla, R.K., Butters, M.A., Mulsant, B.H., Begley, A.E., Zmuda, M.D., Schoderbek, B., ... Becker, J.T. (2006). Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(5), 419-27.
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E.C., Tanzi, R., McArdle, J.J., Moss, M., & Albert, M. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Archives of Neurology*, 64, 862-871.
- Blazer, D.G. (2003). Depression in late life: review and commentary. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 56A, 249–265.
- Blazer II, D.G. & Hybels, C.F. (2005). Origins of depression in later life. *Psychological Medicine*, 35, 1-12.
- Blessed, G., Tomlinson, B., & Roth, M. (1968). Association between quantitative measures of dementing and senile change in cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114, 797–811.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J.L., Berent, S., & Foster, N.L. (2001). Mild Cognitive Impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 58, 411-416.
- Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L., & Charney, D.S. (2000). Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 115-118.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Vaccarino, V. & Charney, D.S. (2004). Deficits in Hippocampal and Anterior Cingulate Functioning During Verbal Declarative Memory Encoding in Midlife Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 161, 637–645.
- Bunce, D. (2003). Cognitive support at encoding attenuates age difference in recollective experience among adults of lower frontal lobe function. *Neuropsychology*, 17, 353-361.

- Burke, W.J., Roccaforte, W.H., & Wengel, S.P. (1991). The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4(3), 173-8.
- Burt, D.B., Zembar, M.J. & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 117(11), 285-305.
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S.R., & Angermeyer, M.C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence and outcome according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *British Journal of Psychiatry*, 182, 449-454.
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M.C., & Riedel-Heller, S.G. (2006). Mild cognitive impairment. Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67, 2176–85.
- Butters, M.A., Becker, J.T., Nebes, R.D., Zmuda, M.D., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., & Reynolds, C.F. (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 949–54.
- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., DeKosky, S.T., & Becker, J.T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10, 345–357.
- Cabral, M.V., Ferreira, P.M., Silva, P.A., Jerónimo, P., & Marques, T. (2013). Saúde, Bem-estar e Envelhecimento. In M.V. Cabral (Ed). *Processos de Envelhecimento m Portugal: Uso do tempo, redes sociais e condições de vida*. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos.

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., & Harrington, H.L. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a poly-morphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386–389.
- Cavanaugh, J.C. (1993). *Adult development and aging*. California: Wadsworth.
- Cohen, S., & Wills, T.A. (1985). Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychological Bulletin*, 98, 310-357.
- Craik, F.I.M. , Anderson, N.D., Kerr, S.A. & Li (1995). Memory changes in normal ageing. In Baddeley, A.D., Wilson, B.A. & Watts, F. (Eds), *Handbook of Memory Disorders* (pp. 211-241). England: Willey.
- Cunha, C., Guerreiro, M., Mendonça, A., Oliveira, P.E. & Santana, I. (2012). Serial position effects in Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and normal aging: Predictive value for conversion to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(8), 841-852. DOI:10.1080/13803395.2012.689814
- Dahlstrom, W.G., Welsh G.S., & Dahlstrom, L.E. (1975). *An MMPI handbook. Research application*. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Debruyne, H., Van Buggenhout, M., Le Bastard, N., Aries, M., Audenaert, K., De Deyn , P.P., & Engelborghs, S. (2009). Is the geriatric depression scale a reliable screening tool for depressive symptoms in elderly patients with cognitive impairment? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 556–562.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan E., & Ober, B.A. (1987). California Verbal Learning Test: Research edition. New York: The Psychological Corporation.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan E., & Ober, B.A. (2000). California Verbal Learning Test: manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

- Devanand, D.P., Sano, M., Tang, M-X., Taylor, S., Gurland, B.J., Wilder, D., Stern, Y., & Mayeux, R. (1996). Depressed Mood and the Incidence of Alzheimer's Disease in the Elderly Living in the Community. *Archives of General Psychiatry*, 53, 175–182 .
- Dufouil, C., Fuhrer, R., Dartigues, J-F., & Alperovitch, A. (1996). Longitudinal Analysis of the Association between Depressive Symptomatology and Cognitive Deterioration. *American Journal of Epidemiology*, 144 (7), 634-641
- Elderkin-Thompson, V., Kumar, A., Bilker, W.B., Dunkin, J.J., Mintz, J., Moberg, P.J., Mesholam, R.I., & Gur, R.E. (2003). Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 529–49.
- Elderkin-Thompson, V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2007). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 669–676.
- Ernst, C. (1997). Epidemiology of depression in late life. *Current Opinion in Psychiatry*, 10, 107–112.
- Ernst, C., & Angst, J., (1995). Depression in old age. Is there a real decrease in prevalence? A review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 272–287.
- Farias, S.T., Mungas, D., Reed, B.R., Harvey, D., & DeCarli, C. (2009). Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Archives Neurology*, 66(9), 1151-1157.
- Feher, E.P., Larrabee, G.J., & Crook, T.H. (1992). Factors attenuating the validity of the Geriatric Depression Scale in a dementia population. *Journal of the American Geriatric Society*, 40 (9), 906-9.

- Feldman, H., Scheltens, P., Scarpini, E., Hermann, N., Mesenbrink, P., Mancione, L., Tekin, S., Lane, R., & Ferris, S. (2004). Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, 62, 1199–1201.
- Fils, J.M., Penick, E.C., Nickel, E.J., Othmer, E., DeSouza, C., William F., Gabrielli, W.F., & Edward Hunter, E. (2010). Minor Versus Major Depression: A Comparative Clinical Study. *The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 12(1), doi: 10.4088/PCC.08m00752blu
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). Mini-Mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Pfeffer, A., Wasiak, B., Barczak, A., Luczywek, E., Androsiuk, W., & Barcikowska, M. (2004). Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment—MADRS factor analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 1168–1172.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W., ... Barcikowska, M. (2007). The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 563–567.
- Garcia, C. (1984). Doença de Alzheimer, problemas do diagnóstico clínico. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Garcia, C. (2008). Blessed Dementia Rating Scale (BDRS). In de Mendonça A, Guerreiro M (Eds), *Escala e Testes na Demência* (3ed.) (pp105-106). Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência., Lisboa.

- Gauthier, S. & Touchon, J. (2005). Mild Cognitive Impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Archives of Neurology*, 62, 1164-1166.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R.C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. International Psychogeriatric Association Expert Conference on Mild Cognitive Impairment. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270.
- George, L.K., Blazer, D.G., Hughes, D.C. & Fowler, D. (1989). Social support and the outcome of major depression. *British Journal of Psychiatry*, 154, 478-85.
- Ginó, S. (2006). Metamemória e Memória Objectiva numa População com Diagnóstico Clínico de Depressão Major. Dissertação de Mestrado. ULHT, Lisboa.
- Ginó, S., Mendes, T., Maroco, J., Ribeiro, F., Schmand, B.A., de Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2010). Memory complaints are frequent but qualitatively different in young and elderly healthy people. *Gerontology*, 56(3), 272-277. doi:10.1159/000240048
- Grav, S., Hellzén, O., Romild, U., & Stordal, E. (2012). Association between social support and depression in the general population: the HUNT study, a cross-sectional survey. *Journal of Clinical Nursing*, 21,(1-2),111-20.
- Green, R.C., Cupples, L.A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., & Farrer L. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: The MIRAGE Study. *Archives of Neurology*, 60(5), 753–759.
- Greenaway, M.C., Lacritz, L.H., Binegar, D., Weiner, M.F., Lipton, A., & Munro, C. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 9, 79-84.
- Guerreiro, M. (1998). Contributo da Neuropsicologia para o Estudo das Demências. Dissertação de Doutoramento. Faculdade de Medicina de Lisboa.

- Guerreiro, M., Silva, AP, Botelho, M.A., Leitão, O., Castro Caldas, A., & Garcia, C. (1994). Adaptação à população portuguesa na tradução do “MiniMental State Examination” (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1, 9.
- Gusmão, R., Xavier, M., Heitor, M., Bento, A., & Caldas de Almeida, J. (2005). O peso das perturbações depressivas – aspectos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 15, 129-146.
- Henderson, A., Korten, A., Jacomb, P., Mckinnon, A., Jorm, A., Christensen, H. & Rodgers, B. (1997). The course of depression in the elderly: a longitudinal community based study in Australia. *Psychological Medicine*, 27, 119–129.
- Herrmann, N., Mittman, N., Silver, I. L., Shulman, K. I., Busto, U. A., Shear, N. H. & Naranjo, C. A. (1996). A validation study of the Geriatric Depression Scale (GDS) short form. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 457-460.
- Hidaka, S., Ikejima, C., Kodama, C., Nose, M., Yamashita, F., Sasaki, M., ... Asada, T. (2012). Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(3), 271-9. doi: 10.1002
- Howieson, D.B., Mattek, N., Seeyle, A.M., Dodge, H.H., Wasserman, D., Zitzelberg, T., & Kaye, J.A. (2011). Serial position effects in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(3), 292–299.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatric*, 20(4), 710–723.
- Johnson, L.A., Mauer, C., Jahn, D., Song, M., Wyshywaniuk, L., Hall, J.R., Balldin, V.H., & O’Bryant, S.E. (2013). Cognitive differences among depressed and non-depressed MCI

- participants: a project FRONTIER study. *International Journal Geriatric Psychiatry*, 28, 377–382. doi:10.1002
- Jylha, P., Melartin, T., Rytsala, H., & Isometsa, E. (2009). Neuroticism, introversion, and major depressive disorders- traits, states, or scars? *Depression and Anxiety*, 26, 325-334.
- Kaymak, S.U., Demir, B., Senturk, S., Tatar, I., Aldur, M.M., & Ulug, B. (2010). Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260, 217–223. doi: 10.1007
- Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C.O., & Pedersen, N.L. (2006). Personality and Major Depression: A Swedish Longitudinal, Population-Based Twin Study. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1113-1120.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C., & Eaves, L.J. (1993). A Longitudinal Twin Study of Personality and Major Depression in Women. *Archives of General Psychiatry*, 50(11), 853-862
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48, 191–201.
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, 74, 5–13.
- Kessler, R.C., Merikangas, K.R., Burglum, P., Eaton, W.W., Koretz, D.S., & Walters, E.E. (2003). Mild disorders should not be eliminated from the DSM-V. *Archives of General Psychiatry*, 60(11):1117–1122.
- Kessler, R.C., Zhao, S., Blazer, D.G., & Swartz, M. (1997). Prevalence, correlates, and course on minor depression and major depression in the national comorbidity survey. *Journal of Affective Disorders*, 45(1–2), 19–30.

- Kizilbash, A.H., Vanderploeg, R.D. & Curtiss, G. (2002). The effects of depression and anxiety on memory performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 57-67.
- Leshner, E.L., & Berryhill, J.S. (1994). Validation of the Geriatric Depression Scale - Short form among inpatients. *Journal of Clinical Psychology*, 2, 256- 260.
- Lee, G.J., Lu, P.H., Hua, X., Lee, S., Wu, S., Nguyen, K., ... Thompson, P.M., & the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment Predict Greater Atrophy in Alzheimer's Disease- Related Regions. *Biological Psychiatry*, 71, 814–821.
- Lee, A.L., Ogle, W.O., & Sapolsky, R.M. (2002). Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disorders*, 4, 117-128.
- Li, G., Wang, L.Y., Shofer, J.B., Thompson, M.L., Peskind, E.R., McCormick, W., & Larson, E.B. (2011). Temporal Relationship Between Depression and Dementia: Findings From a Large Community-Based 15- Year Follow-up Study. *Arch Gen Psychiatry*, 68(9), 970–977.
- Linacre, J.M. (2012). Winsteps® (Version 3.75.0) [Computer Software]. Beaverton, Oregon: Winsteps.com. Retrieved January 1, 2012. Available from <http://www.winsteps.com/>
- Lockwood, K.A., Alexopoulos, G.S., & van Gorp, W.G. (2002). Executive dysfunction in geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1119–1126.
- Lopez-Anton, R., Santabárbara, J., De lá Cámara, C., Gracia-Garcia, P., Lobo, E., Marcos, G., ... Lobo, A. (2014). Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-5 criteria: prevalence and associations with non-cognitive psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–11.

- Lyketsos, C.G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J. & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment. Results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 288 (12), 1475-1483.
- Lyness, J.M., Caine, E.D., King, D.A., Cox, C., Yoediono, Z. (1999). Psychiatric Disorders in Older Primary Care Patients. *Journal of General Internal Medicine*, 14 (4), 249–254.
- Lyness, J.M., Heo, M., Datto, C.J., Have, T.R.T., Katz, I.R., Drayer, R., Reynolds III, C.F., & Bruce, M.L. (2006). Outcomes of minor and subsyndromal depression among elderly patients in primary care settings. *Annals of Internal Medicine*, 144(7), 496-504.
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., lyengar, S., Ball, S.G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice*, 61, 2030–2040.
- Maroco, J. P. (2014). *Análise Estatística com o SPSS Statistics* (ed. 6). Pêro Pinheiro: ReportNumber
- Maruff, P., Collie, A., Darby, D., Weaver-Cargin, J., Masters, C., & Currie, J. (2004). Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18, 342-348.
- McClintock, S.M., Husain, M.M., Greer, T.L., & Cullum, C.M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, 24 (1), 4-34. doi: 10.1037/a0017336
- McCrae, R. R., & Costa, P.T. (1987). Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52(1), 81-90.
- McCrae, R.R., & Costa, P.T. (1997). Personality trait structure as a human universal. *American Psychologist*, 52, 509-516.

- McCrae, R.R., & John, O. P. (1992). An Introduction to the Five-Factor Model and its Applications. *Journal of Personality, (60)*2, 175-215.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology, 34*, 939-44.
- McKhann, G., Hyman, B., Jack, C., Kawas, C., Klunk, W., Knopman, D., ... Weintraub, S. (2010). Report of the Alzheimer's Disease Dementia Workgroup. Released at: The Alzheimer's Association International Conference.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R. Jr, Kawas, C.H., K... Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia, 7*, 263-269.
- Meeks, T., Vahia, I., Lavretsky, H., Kulkarni, G., & Jeste, D. (2011). A Tune in "A Minor" Can "B Major": A Review of Epidemiology, Illness Course, and Public Health Implications of Subthreshold Depression in Older Adults. *Journal of Affective Disorders, 129*(1-3), 126-142. doi:10.1016/j.jad.2010.09.015.
- Meltzer, C.C., Smith, G., DeKosky, S.T., Pollock, B.G., Mathis, C.A., Moore, R.Y., ... Reynolds, C.F. III, (1998). Serotonin in Aging, Late-Life Depression, and Alzheimer's Disease: The Emerging Role of Functional Imaging. *Neuropsychopharmacology, 18*(6), 407-430.
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Zillmer, E.A., Barakat, L.P., Kumar, A., Gur, R.C., ... Moberg, P.J. (2012). Verbal Learning and Memory in Older Adults with Minor and Major Depression. *Archives of Clinical Neuropsychology, 27*, 196-207.

- Mitchell, P.B., Parker, G.B., Gladstone, G.L., Wilhelm, K., & Austin, M.P. (2003). Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression: the relevance of depressive subtype. *Journal of Affective Disorders*, 3(3), 245-52.
- Modrego, P.J., & Ferrández, J. (2004). Depression in patients with Mild Cognitive Impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. A prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 61, 1290-1293.
- Montgomery, S.A., & Asberg, M. (1979). A new depression Scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382–389.
- Montorio, I., & Izal, M. (1996) The Geriatric Depression Rating Scale: a review of its development and utility. *International Psychogeriatrics*, 8, 103–112.
- Novo, R. F. (2005). Bem- estar e Psicologia: Conceitos e propostas de avaliação. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación Psicológica*, 20(2), 183-203.
- Nunes, B., Silva, R.D., Cruz, V.T., Roriz, J.M., Pais, J., & Silva, M.C. (2010). Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal. *BMC Neurology*, 10, 42.
- Nunes, T., Fragata, I., Ribeiro, F., Palma, T., Maroco, J., Cannas, J., Secca, M., Menezes, C., Carmo, I., Cunha, G., Castelo Branco, M., Guerreiro, M., & de Mendonça, A. (2010). The outcome of elderly patients with cognitive complaints but normal neuropsychological tests. *Journal of Alzheimers Disease*, 19, 137-145.
- Nutt, D.J. (2004). Anxiety and depression: individual entities or two sides of the same coin? *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 8(Suppl 1), 19-24.
- Nutt, D.J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69 (Suppl E1), 4-7.

- Oldehinkel, A., Bouhuys, A. & Brilman, E. (2001). Functional disability and neuroticism as predictors of late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 9, 241–248.
- Panza, F., Capurso, C., D'Introno, A., Colaccico, A.M., Zenzola, A., Menga, R., ...Solfrizzi, V. (2008). Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *International Journal of Psychiatry*, 23, 726-734.
- Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Del Parigi, A., Caselli, R.J., ... Solfrizzi, V. (2009). Temporal Relationship between Depressive Symptoms and Cognitive Impairment: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17, 899–911.
- Petersen, R.C. (2000). Mild cognitive impairment or questionable dementia? *Archives of Neurology*, 57,643-4.
- Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183–94.
- Petersen, R.C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V. & Fratiglioni, L. (2014). Mild Cognitive Impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275, 214-228. DOI: 10.1111/joim.12190
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R., & O'Brien, J. (2006). Mild Cognitive Impairment should be considered for DSM-V. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19, 147-154.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-8.

- Pocinho, M. T. S., Farate, C., Dias, C.A., Lee, T.T., & Yesavage, J.A. (2009). Clinical and Psychometric Validation of the Geriatric Depression Scale (GDS) for Portuguese Elders. *Clinical Gerontologist*, 32, 223-236.
- Polyakova, M., Sonnabend, N., Sander, C., Mergl, R., Schroeter, M.L., Schroeder, J., & Schönknecht, P. (2014). Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 152-154, 28–38. doi: 10.1016/j.jad.2013
- Porter, R., Bourke, C., & Gallagher, P., (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 41, 115–128.
- Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M., & Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 182, 214–220.
- Portet, F., Ousset, P.J., Visser, P.J., Frisoni, G.B., Nobili, F., Scheltens, P., Vellas, B., & Touchon, J. the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedures. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 714-718.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C., (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine* 27, 1277–1285.
- Rabin, L.A., Paré, N., Saykin, A.J., Brown, M.J., Wishart, H.A., Flashman, L.A., & Santulli, M.J. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic Mild Cognitive Impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 16, 357-376.

- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurements*, 1, 385-401.
- Rapaport, M.H., Judd, L.L., Schettler, P.J., Yonkers, K.A., Thase, M.E., Kupfer, D.J., Rush, A.J. (2002). A Descriptive Analysis of Minor Depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 637-643.
- Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N., & Rosenberg, R., (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43, 239–251.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E.R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., ... de Leon, M.J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 4(Suppl 1), S98-S108.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ribeiro, F. (2007). Neuropsychological contribution to the characterization of Mild Cognitive Impairment. Dissertação de Doutoramento em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., de Mendonça, A. (2007). Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 187–197.
- Ribeiro, F., de Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2006). Mild cognitive impairment: deficits in cognitive domains other than memory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 284-290.
- Ribeiro, J.L.P. (1999). Escala de satisfação com o suporte social. *Análise Psicológica*, 3(17), 547-558.

- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment. A population- based validation study. *Neurology*, 56, 37-42.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L. & Nilsson, L.G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life-span development of declarative memory: Cross sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, 20, 3-18.
- Rosenberg, P.B., Mielke, M.M., Appleby, B.S., Oh, E.S., Geda, Y.E., & Lyketsos, C.G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7): doi:10.1016/j.jagp.2013.01.006.
- Saczynski, J.S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P.A., & Au, R. (2010) Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*, 75, 35–4
- Santana, I. & Cunha, L. (Eds) (2005). Demência(s) Manual para médicos. Coimbra: Faculdade de Medicina.
- Sapolsky, R.M., Krey, L. & McEwen, B.S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7, 284-301.
- Schmidt, M. (1996). Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook. LA: Western Psychological Services.
- Shahnawaz, Z., Reppermund, S., Brodaty, H., Crawford, J.D., Draper, B., Trollor, J.N., & Sachdev, P.S. (2013). Prevalence and characteristics of depression in mild cognitive impairment: the Sydney memory and ageing study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127, 394–402. doi: 10.1111/acps.12008
- Sheikh, J.I. , & Yesavage, J.A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. In TL Brink (Ed.), *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention* (pp. 165-173). NY: The Haworth Press, Inc

- Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C.S., Steinhauer, S.R., & Thase, M.E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal bold responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological Psychiatry*, 61, 198–209
- Silva, D., Guerreiro, M., Maroco, J., Santana, I., Rodrigues, A., Marques, J.B., & de Mendonça A. (2012). Comparison of Four Verbal Memory Tests for the Diagnosis and Predictive Value of Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2, 120-131.
- Singh-Manoux, A., Akbaraly, T.N., Marmot, M., Melchior, M., Ankri, J., Sabia, S., & Ferrie, J.E. (2010). Persistent depressive symptoms and cognitive function in late midlife: the Whitehall II study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(10), 1379–1385.
- Small, B.J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O., & Bäckman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, 11(3), 413-420.
- Solfrizzi, V., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Capurso, C., Del Parigi, A., Caselli, R.J., ... Panza, F., (2007). Incident occurrence of depressive symptoms among patients with mild cognitive impairment the Italian Longitudinal Study on Aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 24, 55–64.
- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A.M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., ... Capurso, A.: Italian Longitudinal Study on Aging Working Group (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 52, 1524-1530.
- Steenland, K., Karnes, C., Seals, R., Carnevale, C., Hermida, A., & Levey, A. (2012). Late-Life Depression as a Risk Factor for Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease in 30 US Alzheimer's Disease Centers. *Journal of Alzheimers Disease*, 31(2), 265-275.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., & Kendler KS. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1552–62.

- Teng, E., Lu, P.H., & Cummings, J.L. (2007). Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(4), 253-9.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40, 385-398.
- Turner, A.D., Furey, M.L., Drevets, W.C., Zarate Jr, C., & Nugent, A.C. (2012). Association between subcortical volumes and verbal memory in unmedicated depressed patients and healthy controls. *Neuropsychologia*, 50, 2348-2355.
- Van der Mussele, S., Fransen, E., Struyfs, H., Luyckx, J., Mariën, P., Scaerens, J., ... Engelborghs, S. (2014). Depression in Mild Cognitive Impairment is associated with Progression to Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimers Disease*, Jul 7. [Epub ahead of print]
- Vinkers, D.J., Gussekloo, J., Stek, M.L., Westendorp, R.G.J. & der Mast, R.C. (2004). Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38216.604664.DE.
- Wahlund, L.-O., Pihlstrand, E., & Jönhagen, M.E. (2003). Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (Suppl. 179), 21-29.
- Waite, A., Bebbington, P., Skelton-Robinson, M., & Orrell, M. (2004). Social factors and depression in carers of people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 582-587.
- Wang, C. E., Halvorsen, M., Sundet, K., Steffensen, A. L., Holte, A., & Waterloo, K. (2006). Verbal memory performance of mildly to moderately depressed outpatient younger adults. *Journal of Affective Disorders*, 92, 283-286.
- Wang, L., van Belle, G., Crane, P.K., Kukull, W.A., Bowen, J.D., McCormick, W.C., & Larson, E.B. (2004). Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatric Society*, 52(12), 2015-2051.

- Wechsler, D. (1945). A standartized memory scale for clinical use. New York, Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1969). Manuel de l'échelle clinique de mémoire. Paris. Centre de Psychologie Appliquée.
- Wechsler, D. (1997). Wechsler Memory Scale, Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wilson, R.S., Barnes, L.L., Mendes de Leon, C.F., Aggarwal, N.T., Schneider, J.S., Bach, J., ... Bennett, D.A. (2002). Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 59, 364-370
- Wilson, R.S., Mendes de Leon, C.F., Bennett, D.A., Bienias, J.L. & Evans, D.A. (2004). Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75, 126-129.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R.C. (2004). Mild Cognitive Impairment- beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.
- World Health Organisation. (1992) ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva.
- Yaffe, K., Blackwell, T., Gore, R., Sands, L., Reus, V., & Browner, W.S. (1999). Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Archives of General Psychiatry*, 56(5), 425-430.
- Yamamoto, T., & Hirano, A. (1985). Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: neurofibrillary tangles and loss of large neurons. *Annals of Neurology*, 17, 573-577.

- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V, Adey, M., & Leirer, V.O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.
- Zakzanis, K.K., Leach, L. & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 11(3), 111-9.

Anexo 1 Critérios de Diagnóstico

DSM V Perturbação Neurocognitiva Major⁵

Critérios de Diagnóstico
A. Evidencia de declínio cognitivo significativo a partir de um nível de desempenho prévio em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, programação motora ou cognição social) baseado em:
1. Preocupação do indivíduo, de um informador próximo ou do clínico de que tenha havido um declínio significativo na função cognitiva; e
2. Um declínio significativo no desempenho cognitivo, preferencialmente documentado por avaliação neuropsicológica com testes padronizados ou, na sua ausência, outra avaliação clínica quantitativa.
B. Os défices cognitivos interferem com a capacidade funcional para as actividades de vida diária (no mínimo precisam de assistência nas actividades instrumentais, mais complexas, tais como pagar contas ou gerir a medicação)
C. Os défices cognitivos não ocorrem exclusivamente no contexto de um episódio de estado confusional.
D. Os défices cognitivos não são melhor explicados por outra perturbação mental (ex. perturbação depressiva major, esquizofrenia)
Especificar se devido a:
Doença de Alzheimer
Degenerescência Lobar Frontotemporal
Doença de Corpus de Lewy
Doença Vascular
Traumatismo Crânio- encefálico
Uso de substâncias/medicamentos
Infecção pelo HIV
Doença a Priões
Doença de Parkinson
Doença de Huntington
Outra condição médica
Etiologias múltiplas
Não especificada

⁵ As traduções apresentadas neste anexo são da responsabilidade da autora. A sua apresentação tem a única intenção de facilitar a compreensão da exposição dos critérios de diagnóstico no texto.

DSM V Perturbação Neurocognitiva Ligeira

Critérios de Diagnóstico
A. Evidencia de declínio cognitivo ligeiro a partir de um nível de desempenho prévio em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, programação motora ou cognição social) baseado em:
1. Preocupação do indivíduo, de um informador próximo ou do clínico de que tenha havido um declínio significativo na função cognitiva; e
2. Um declínio ligeiro no desempenho cognitivo, preferencialmente documentado por avaliação neuropsicológica com testes padronizados ou, na sua ausência, outra avaliação clínica quantitativa.
B. Os défices cognitivos não interferem com a capacidade funcional para as actividades de vida diária (as actividades instrumentais, mais complexas, tais como pagar contas ou gerir a medicação encontram-se preservadas mas pode ser necessário um maior esforço, estratégias compensatórias e adaptação para as desempenhar.
C. Os défices cognitivos não ocorrem exclusivamente no contexto de um episódio de estado confusional.
D. Os défices cognitivos não são melhor explicados por outra perturbação mental (ex. perturbação depressiva major, esquizofrenia)
Especificar se devido a: Doença de Alzheimer Degenerescência Lobar Frontotemporal Doença de Corpus de Lewy Doença Vascular Traumatismo Cranio- encefálico Uso de substâncias/medicamentos Infecção pelo HIV Doença a Priões Doença de Parkinson Doença de Huntington Outra condição médica Etiologias múltiplas Não especificada

DSM V Perturbação Neurocognitiva Ligeira ou Major devido a Doença de Alzheimer

A. Cumprem-se os critérios de perturbação neurocognitiva ligeira ou major
B. O declínio em um ou mais domínios cognitivos instala-se de forma insidiosa e progressiva (para a perturbação neurocognitiva major o declínio tem de ocorrer em pelo menos dois domínios cognitivos)
C. Cumprem-se os critérios para Doença de Alzheimer provável ou possível da seguinte forma: Para a perturbação neurocognitiva major: É diagnosticada Doença de Alzheimer provável se um dos seguintes está presente; de outra forma é diagnosticada Doença de Alzheimer possível. <ol style="list-style-type: none">1. Evidência da presença de uma mutação genética causadora de Doença de Alzheimer a partir da história familiar ou de análise genética.2. Estão presentes todas as três condições:<ol style="list-style-type: none">a. Clara evidência de declínio na memória e na aprendizagem e em pelo menos outro domínio cognitivo (baseada em história detalhada ou avaliação neuropsicológica com reavaliação)b. Declínio progressivo e gradual na cognição, sem a existência de períodos de estabilidade prolongados.c. Não há evidência de etiologia mista (ausência de outra doença neurodegenerativa ou cerebrovascular, ou outra doença neurológica, mental ou sistêmica ou outra condição capaz de contribuir para o declínio cognitivo) Para a perturbação neurocognitiva ligeira: É diagnosticada Doença de Alzheimer provável se existe evidência da presença de uma mutação genética causadora de Doença de Alzheimer a partir da história familiar ou de análise genética.
D. A perturbação não é melhor explicada por doença cerebrovascular, outra doença neurodegenerativa, efeitos de uma substância ou outra doença mental, neurológica ou sistêmica.

Critérios para a definição de Doença de Alzheimer do NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984; tradução, Santana e Cunha, 2005)

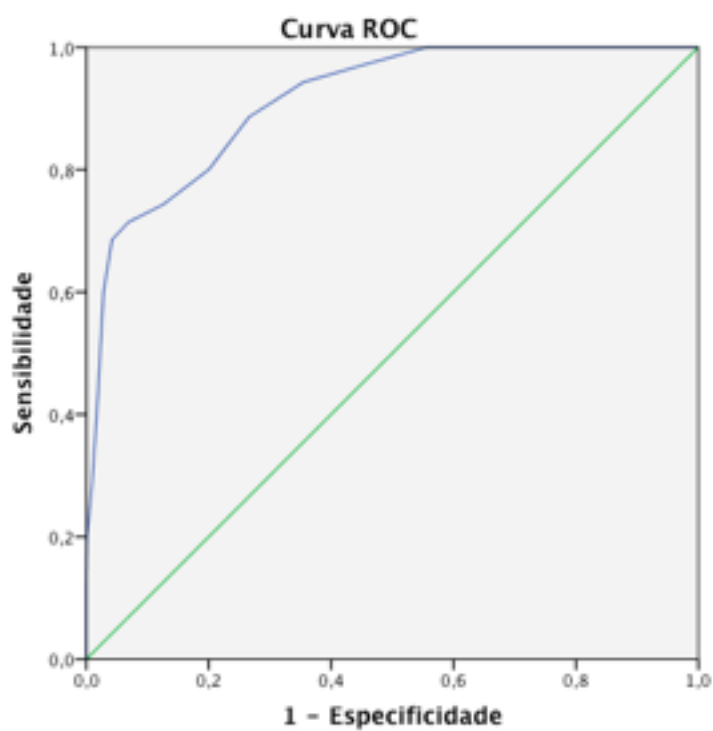
A. Doença de Alzheimer definitiva
1. Critérios clínicos para doença de Alzheimer provável;
2. Evidencia histopatológica através de biópsia ou autópsia
B. Doença de Alzheimer provável
1. Demência diagnosticada clinicamente e documentada pelo MMSE (Mini Mental State Examination), Blessed Dementia Scale ou equivalente e confirmada por avaliação neuropsicológica;
2. Déficits em pelo menos duas áreas cognitivas
3. Deterioração progressiva da memória e em outra área cognitiva
4. Sem perturbação da consciência
5. Início entre os 40 e os 90 anos de idade, a maior parte dos casos após os 65anos;
6. Ausência de doença sistémica ou outra doença cerebral que possa explicar , completamente ou em parte, as alterações progressivas das funções cognitivas
O diagnóstico é suportado por: Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas como a linguagem, actividade motora e percepção. Compromisso das actividades de vida diária e alterações do comportamento. História familiar de demência, sobretudo se confirmada por estudo patológico Estudo do LCR normal, EEG normal ou com padrão inespecífico (actividade lenta) TC com atrofia cerebral progressiva documentada em exames seriados
C. Doença de Alzheimer possível
1. Síndrome demencial sem outra perturbação neurológica, psiquiátrica ou sistémica que possa causar demência, na presença de variações no início, na apresentação e no curso clínico.
2. Síndrome demencial na presença de uma segunda perturbação sistémica ou neurológica capaz de causar demencia mas que não se considera responsável pelos presentes sintomas.

DSM V Perturbação Depressiva Major

Critérios de diagnóstico
<p>A. Cinco ou mais dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.</p> <p>Nota: não incluir sintomas podem ser claramente atribuídos a outra condição médica.</p> <p>(1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito).</p> <p>Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável</p> <p>(2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades.</p> <p>(3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.</p> <p>Nota: Em crianças, considerar ausência dos ganhos de peso esperados</p> <p>(4) insónia ou hipersonia quase todos os dias</p> <p>(5) agitação ou lentificação psicomotora quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)</p> <p>(6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias</p> <p>(7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)</p> <p>(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)</p> <p>(9) pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio</p>
<p>B. Os sintomas causam mal estar clinicamente significativo ou deficiência no funcionamento social, ocupacional ou qualquer outra área importante do funcionamento.</p>
<p>C. Os sintomas não são provocados pelo efeito fisiológico directo de uma substância ou por outra condição médica.</p>
<p>Nota: Os critérios A-C representam um episódio depressivo major</p>
<p>D. A ocorrência do episódio depressivo major não é melhor explicada por perturbação esquizoaffective, esquizofrenia, perturbação esquizofreniforme, perturbação delirante ou outra perturbação do espectro esquizofrénico ou psicótico.</p>
<p>E. Nunca existiu um episódio maniaco ou hipomaniaco.</p>

Anexo 2 GDS

Anexo 2.1. GDS Curva ROC para a pontuação total.



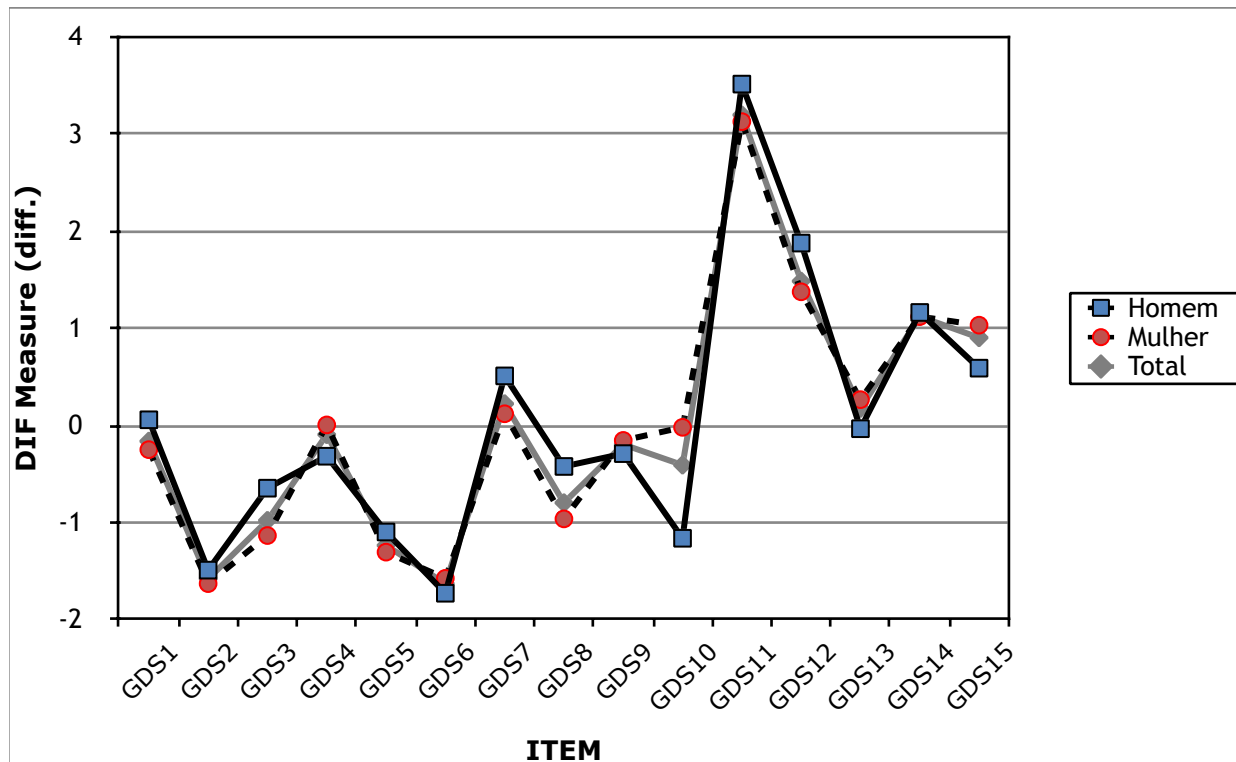
Anexo 2.2. GDS. Análise TRI: Medidas Conjuntas de sujeitos e itens

```

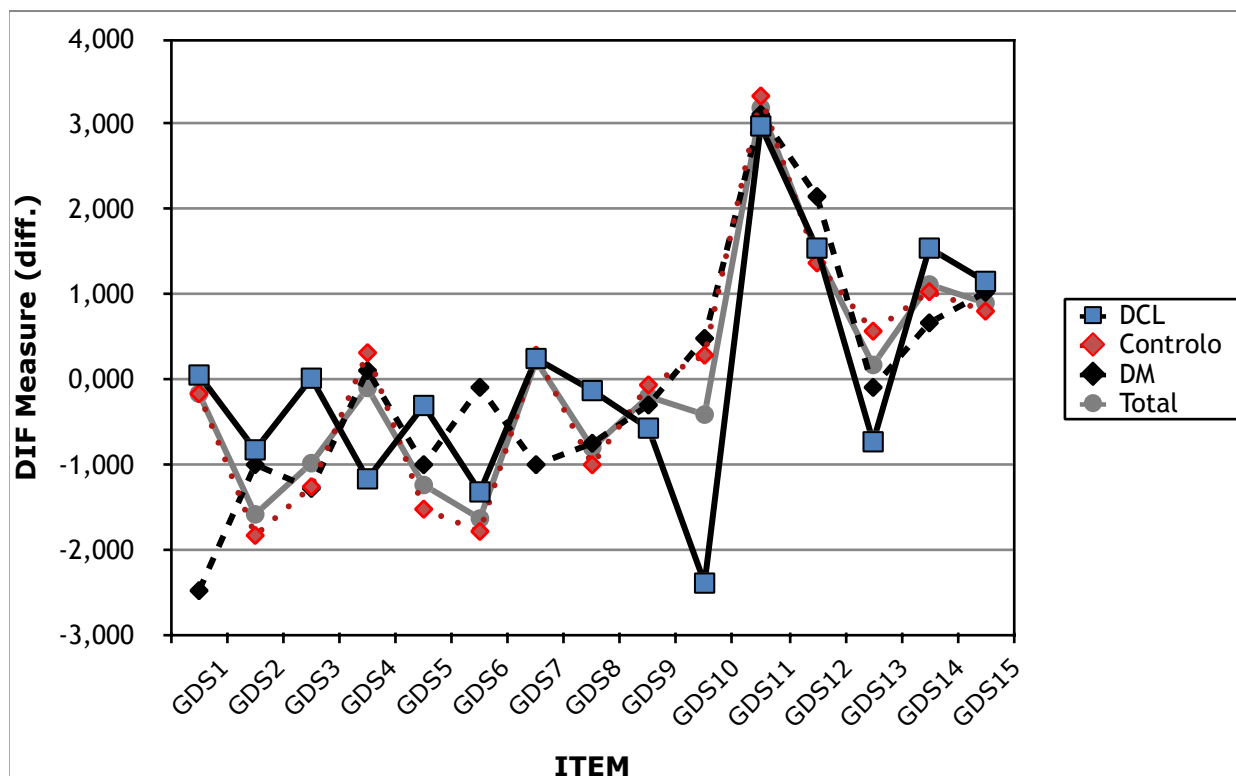
MEASURE      PERSON - MAP - ITEM
              <more>|<rare>
    4          . +
              |
              |
              |
    3          . + GDS11
              |
              |
              | T
    2          . |
              |
              | +
              |
              | #
              | T S GDS12
              | .# | S GDS14
    1          .# + GDS15
              |
              |
              | ##
              | GDS7
    0          .#### | GDS13
              | S+M
              | GDS1   GDS4   GDS9
              | .#####
              | GDS10
              | .####
              |
              | GDS8
   -1          .##### + GDS3
              |
              | .##### M S GDS5
              | GDS2   GDS6
              | .#####
   -2          .#####
              |
              | +
              |
              | T
              |
              | S
   -3          .#####
              |
              |
              | +
   -4          .##### T+
              |
              | <less>|<frequent>
EACH "#" IS 12: EACH "." IS 1 TO 11

```

Anexo 2.3. GDS. Análise TRI: Sensibilidade Diferencial ao Sexo



Anexo 2.4. GDS. Análise TRI: Sensibilidade Diferencial ao grupo

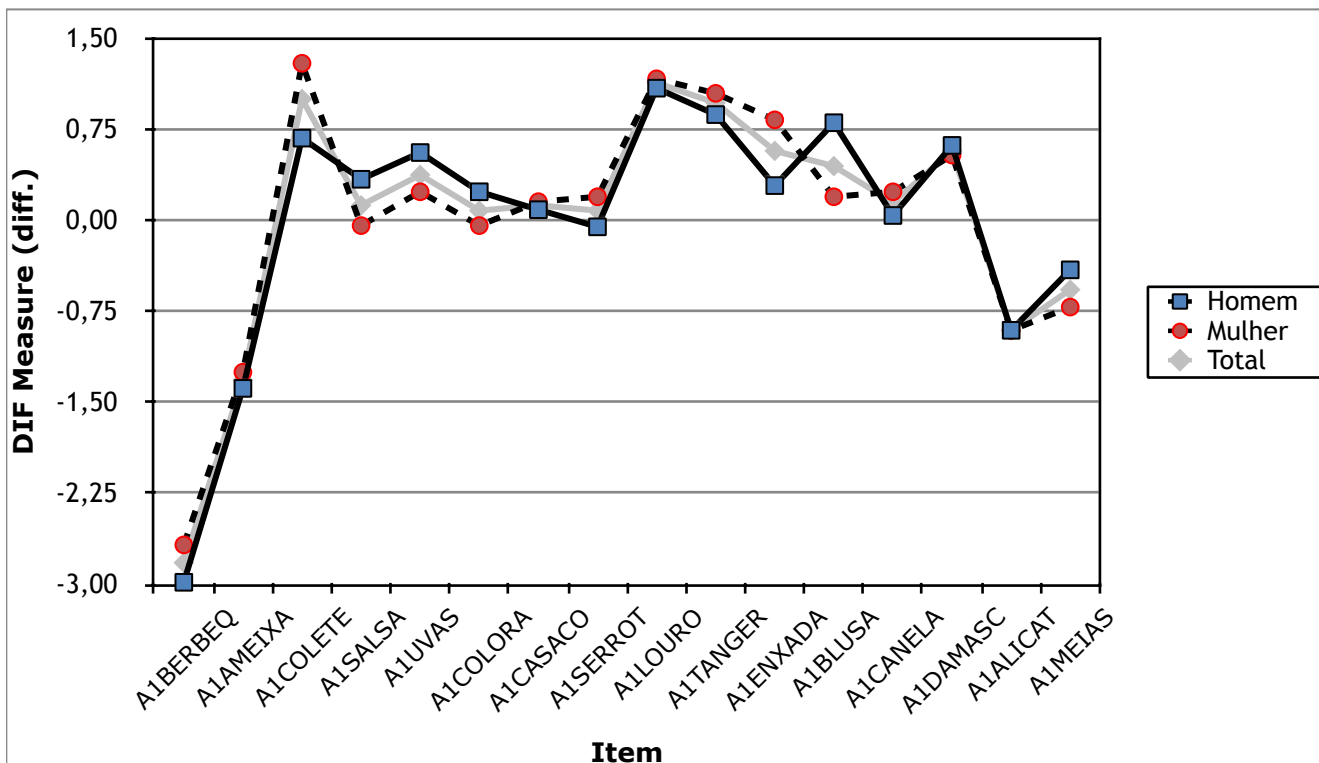


Anexo 3 CVLT

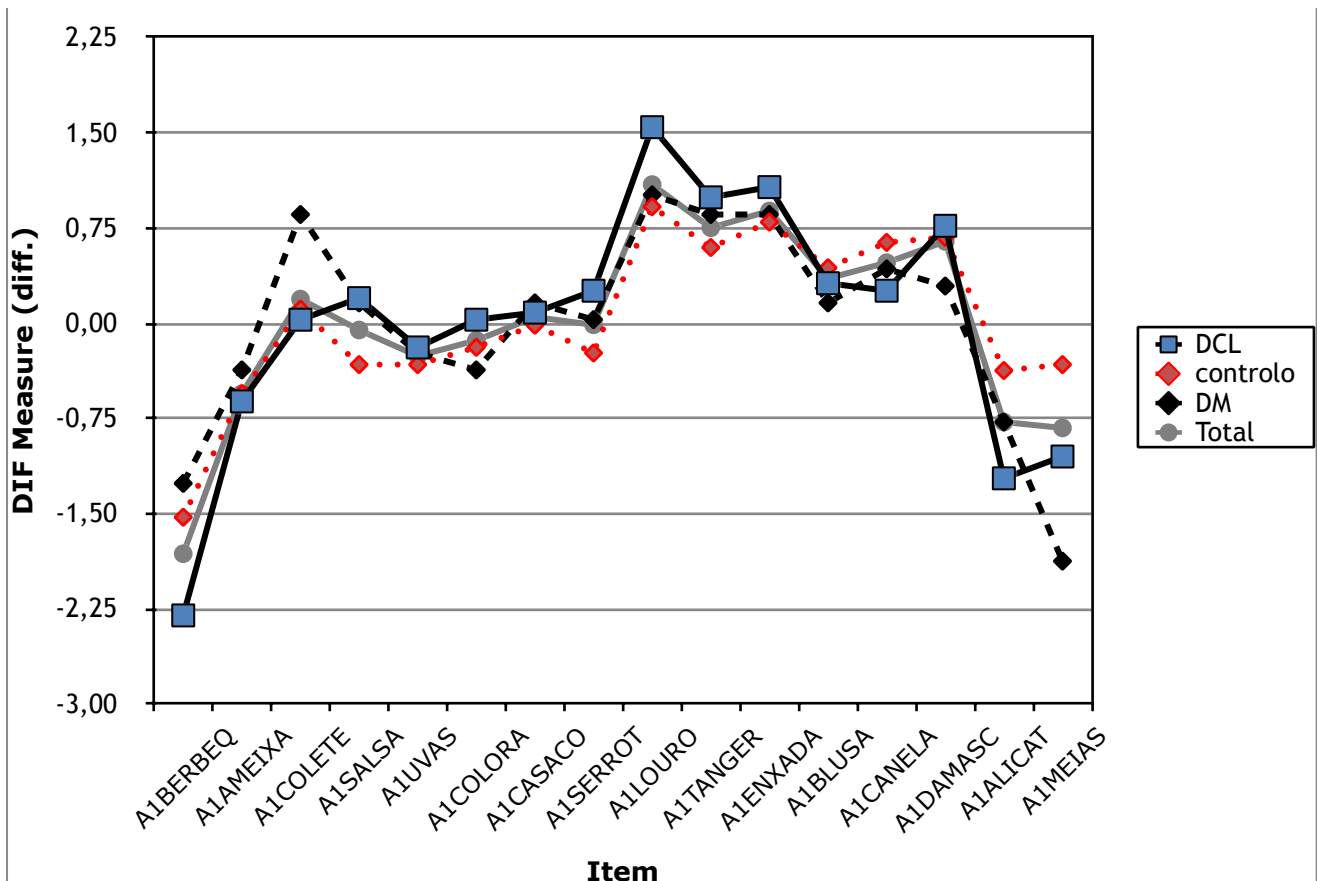
Anexo 3.1. CVLT. Análise TRI: A1 Medidas Conjuntas de sujeitos e itens

MEASURE	Person	- MAP	- Item
	<more> <rare>		
2		+	T
	.		
			A1LOURO
1	.	+S	A1COLETE A1TANGER
	T		
	.		
			A1DAMASC A1ENXADA
	###		
			A1BLUSA A1UVAS
	.#####	S	A1CANELA A1CASACO A1COLORA A1SALSA A1SERROT
0		+M	
	.#####		
	#####		
			A1MEIAS
		M	
	.#####		A1ALICAT
-1		+S	
	#####		
			A1AMEIXA
		S	
	#####		
		T	
-2		+	
	T		
	#		
			A1BERBEQ
-3		+	
	.		
-4	.	+	
	<less> <frequent>		
EACH "#" IS 4: EACH "." IS 1 TO 3			

Anexo 3.2. CVLT. Análise TRI: A1 Sensibilidade Diferencial ao sexo



Anexo 3.3. CVLT. Análise TRI: A1 Sensibilidade Diferencial ao grupo



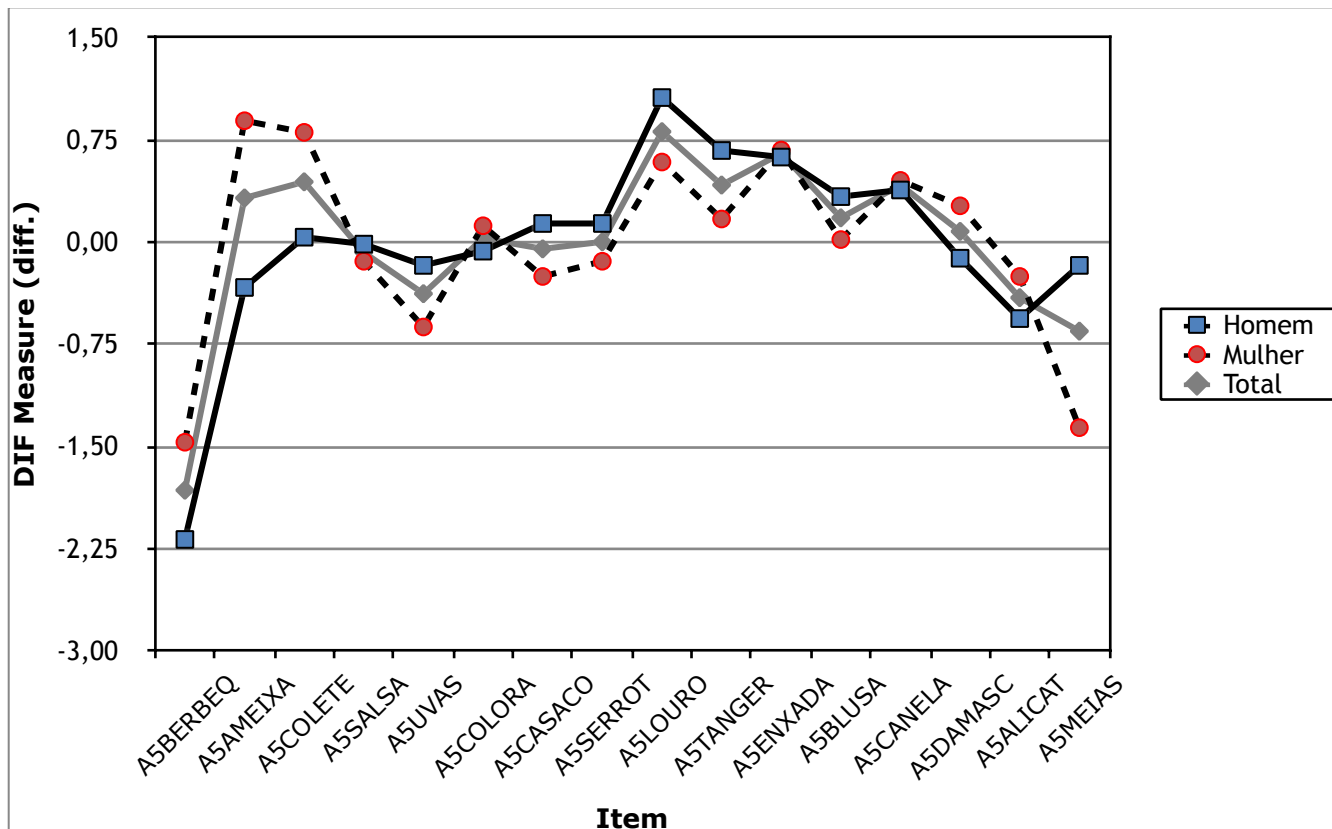
Anexo 3.4. CVLT. Análise TRI: A5 Medidas Conjuntas de sujeitos e itens

```

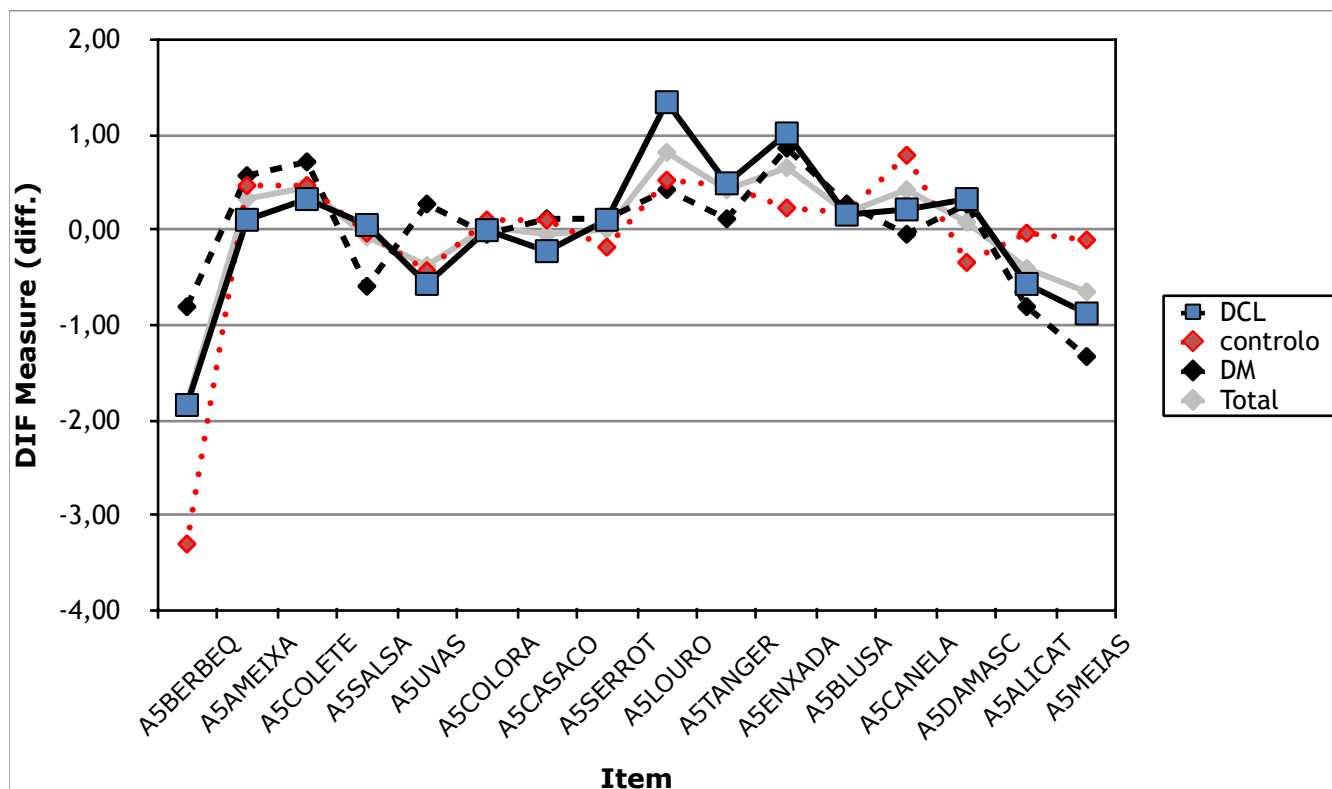
MEASURE      Person - MAP - Item
              <more>|<rare>
3            ##### T+
              |
              | #####
              |
              |
              |
              | #####
2            ##### S+
              |
              | #####
              |
              | #####
              | T
1            +
              | M
              | #####
              | A5LOURO
              |
              | A5ENXADA
              | S
              | #####
              | A5CANELA  A5COLETE  A5TANGER
              | A5AMEIXA
              | #####
              | A5BLUSA
              | A5DAMASC
0            . ##### +M A5COLORA  A5SERROT
              | S | A5CASACO  A5SALSA
              |
              | . ###
              |
              | A5ALICAT  A5UVAS
              | . #####
              | S
              | A5MEIAS
              |
              | ##
              |
-1            +
              |
              | . # T | T
              |
              |
              |
              |
              | A5BERBEQ
              |
-2            +
              | <less>|<frequent>
EACH "#" IS 3: EACH "." IS 1 TO 2

```

Anexo 3.5. CVLT. Análise TRI: A5 Sensibilidade Diferencial ao sexo



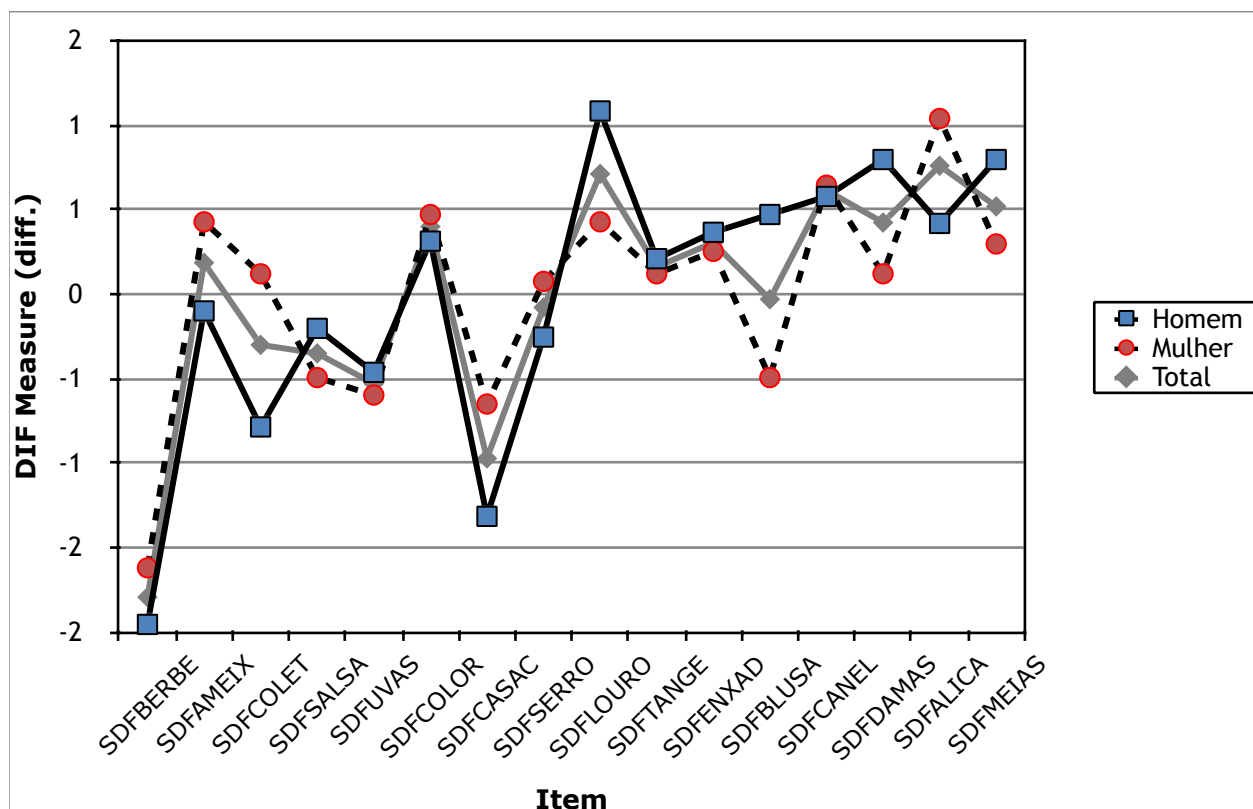
Anexo 3.6. CVLT. Análise TRI: A5 Sensibilidade Diferencial ao grupo



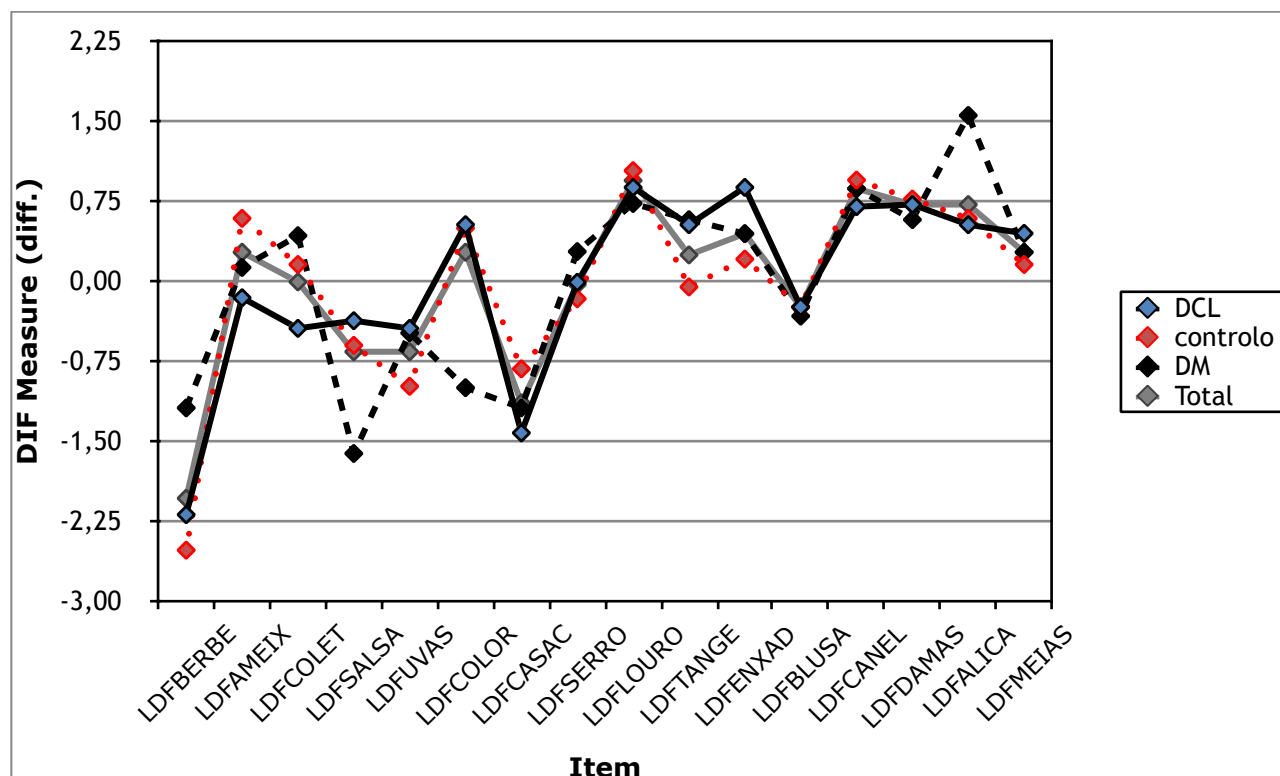
MEASURE	Person	- MAP	- Item
		<more>	<rare>
3	.#	+	
	####		
		T	
	.#####		
2		+	
	#####		
		S	
		T	
	.#####		
1		+	
	.#####		
			SDFALICA
		S	SDFLOURO
	#####		SDFCANEL
			SDFMEIAS
			SDFCOLOR SDFDAMAS
	#####	M	SDFENXAD
			SDFAMEIX SDFTANGE
0	.#####	+M	SDFBLUSA
			SDFSERRO
	#####		SDFCOLET
			SDFSALSA
	#####		SDFUVAS
		S	
	#####		
-1		S+	SDFCASAC
	#####		
		T	
	.###		
			SDFBERBE
-2		+	
	#####		
		T	
	##		
-3	.###	+	

<less>|<frequent> EACH "#" IS 2: EACH "." IS 1

Anexo 3.8. CVLT. Análise TRI: Intervalo Curto Evocação Livre; Sensibilidade Diferencial ao sexo



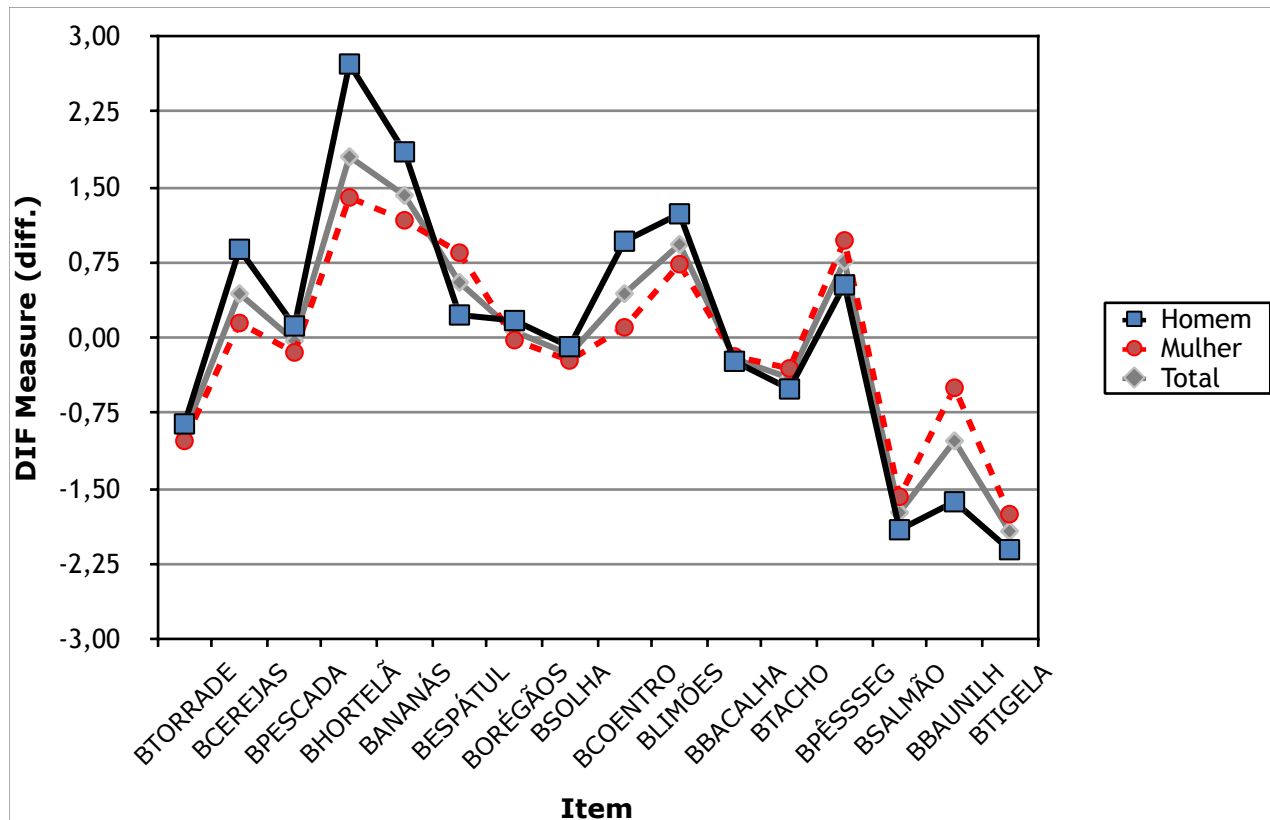
Anexo 3.9. CVLT. Análise TRI: Intervalo Curto Evocação Livre; Sensibilidade Diferencial ao grupo



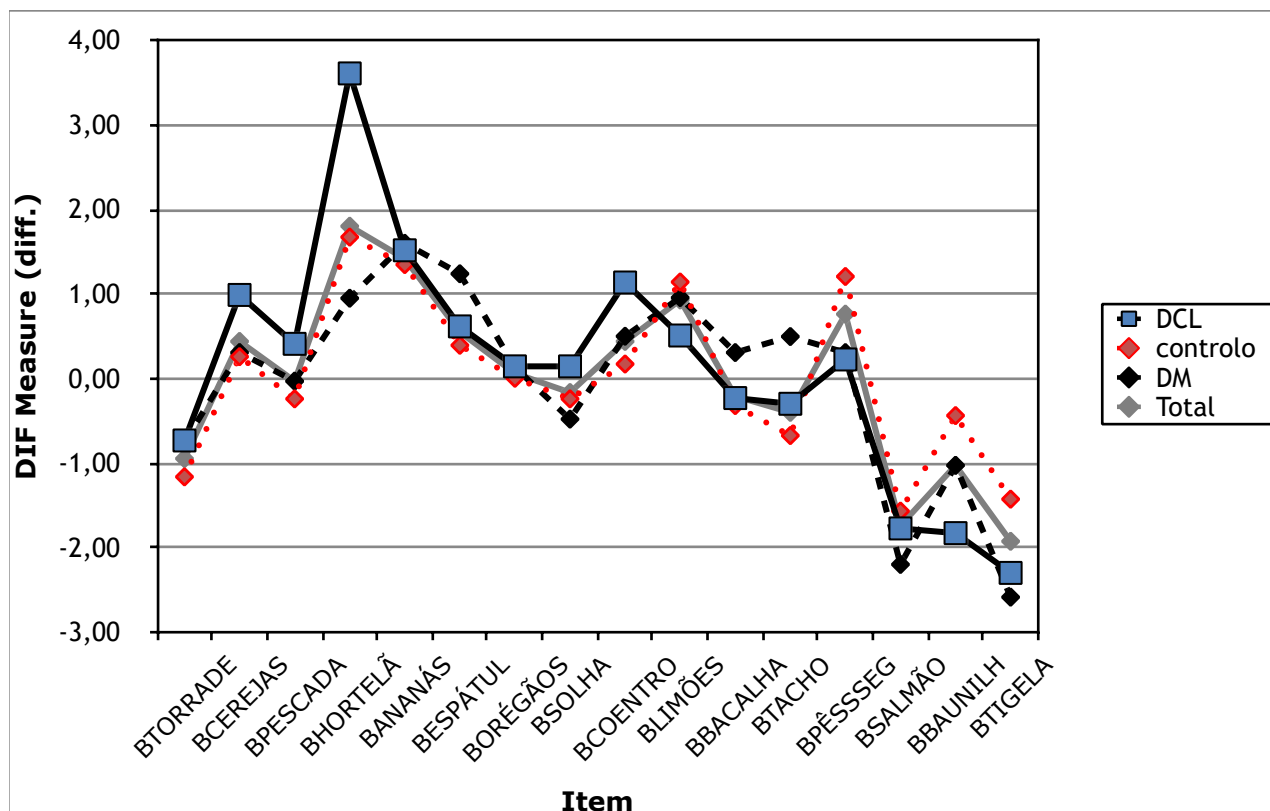
Anexo 3.10. CVLT. Análise TRI:Lista B; Medidas Conjuntas de sujeitos e itens

MEASURE	Person	-	MAP	-	Item
	<more> <rare>				
2				+T	
					BHORTEL
	.				
					BANAN-S
1	.			+S	
					BLIMÕES
					BP-SSSEG
				T	
	.#				BESP-TUL
					BCEREJAS BCOENTRO
	##				
					BOR-G OS
0	.###			+M	BPESCADA
				S	
					BBACALHA BSOLHA
	.#####				
					BTACHO
	.#####				
	.#####			M	BTORRADE
-1				+S	BBAUNILH
	.#####				
				S	BSALM O
	.#####				
					BTIGELA
-2				+T	
	###				
				T	
-3				+	
	#				
-4	.			+	
	<less> <frequent> EACH "#" IS 4: EACH "." IS 1 TO 3				

Anexo 3.11. CVLT. Análise TRI:Lista B; Sensibilidade Diferencial ao sexo



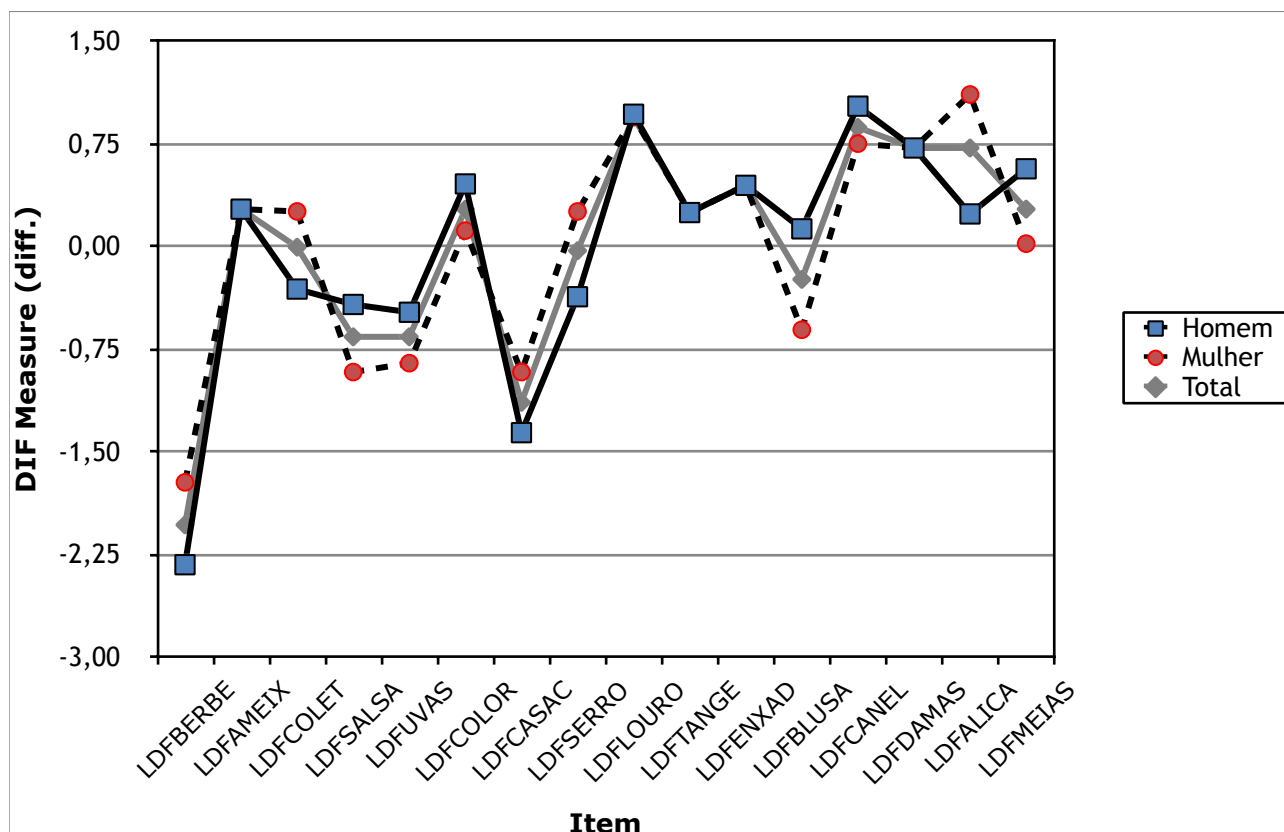
Anexo 3.12. CVLT. Análise TRI:Lista B; Sensibilidade Diferencial ao grupo



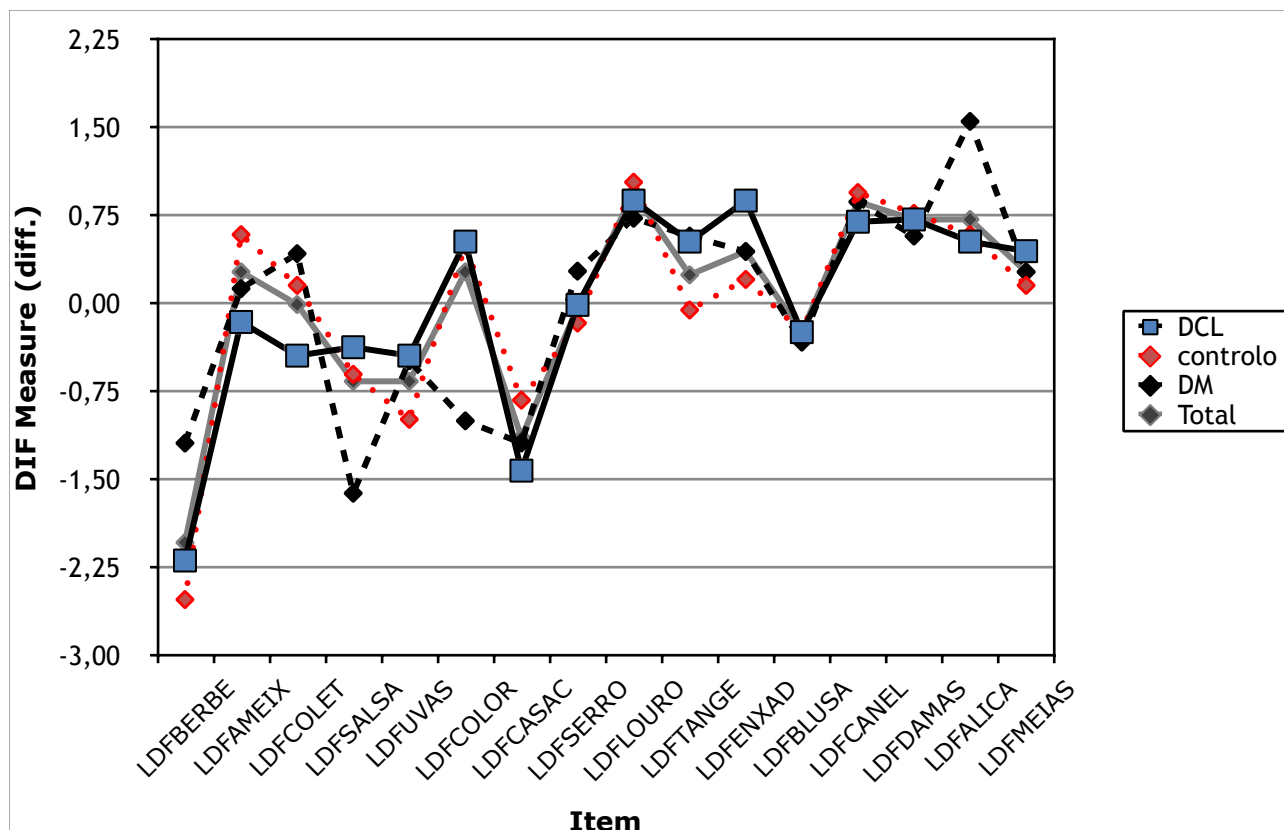
Anexo 3.13. CVLT. Análise TRI: Intervalo Longo Evocação Livre; Medidas Conjuntas de sujeitos e itens

MEASURE	Person	-	MAP	-	Item
					<more> <rare>
3	.#		T+		
	.####				
	.###				
2			+		
			S		
	#####				
			T		
	#####				
1			+	LDFLOURO	
	.#####			LDFCANEL	
			S	LDFALICA	LDFDAMAS
	.#####				
			M	LDFENXAD	
	.#####				
				LDFAMEIX	LDFCOLOR LDFMEIAS LDFTANGE
0	.#####		+M	LDFCOLET	LDFSERRO
	#####			LDFBLUSA	
	.###			LDFSALSA	LDFUVAS
			S S		
	.###				
-1			+		
				LDFCASAC	
	.####				
			T		
	##				
-2			T+	LDFBERBE	
	#				
-3	#		+		
-4	.####		+		
				<less> <frequent>	
EACH "#" IS 3: EACH "." IS 1 TO 2					

Anexo 3.14. CVLT. Análise TRI: Intervalo Longo Evocação Livre; Sensibilidade Diferencial ao sexo



3.15. CVLT. Análise TRI: Intervalo Longo Evocação Livre; Sensibilidade Diferencial ao grupo

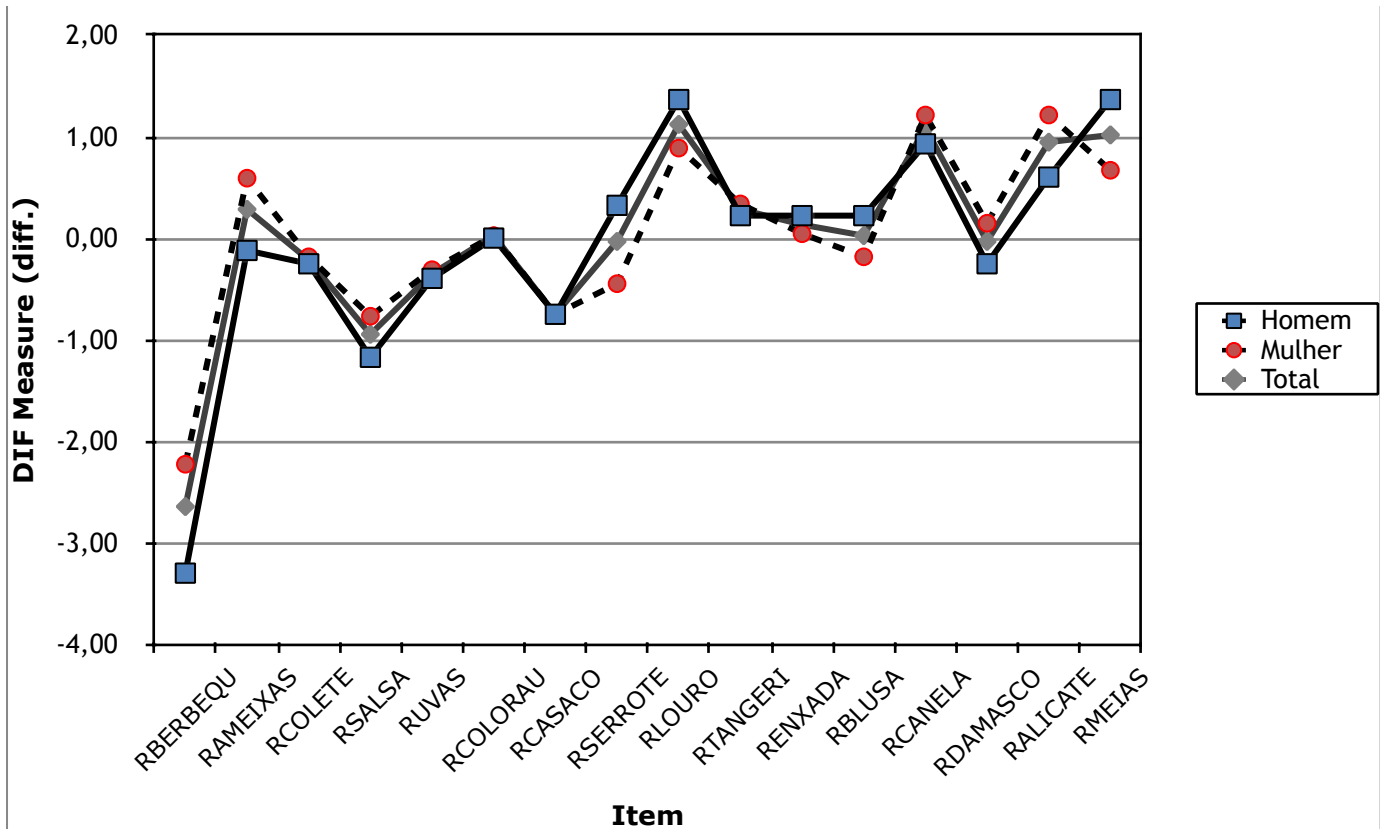


3.16. CVLT. Análise TRI:Reconhecimento; Medidas Conjuntas de sujeitos e itens

MEASURE	Person - MAP - Item
	<more> <rare>
3	.##### + S
	.####
2	M+ T
	####
	.# RCANELA RLOURO S+ RALICATE RMEIAS
1	.# S
	.
	.
	RAMEIXAS RTANGERI RENXADA
0	. T+M RBLUSA RCOLORAU RDAMASCO RSERROTE
	. RCOLETE RUVAS
	.
	RCASACO S
-1	+ RSALSA
	.
	T
-2	+
	RBERBEQU
-3	+
	.
-4	. +
	<less> <frequent>

EACH "#" IS 9: EACH "." IS 1 TO 8

3.17. CVLT. Análise TRI: Reconhecimento; Sensibilidade Diferencial ao sexo



3.18. CVLT. Análise TRI: Reconhecimento; Sensibilidade Diferencial ao grupo

